UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CEPHALORIDIN, CEFOPERAZON UND FOSFOMYCIN AUF DEN PROXIMALEN TUBULUS DER MENSCHLICHEN NIERE

Ansbert Schneider–Gädicke

Diss. Frankfurt am Main
1983

UNIV.
LEIDEN

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin des Klinikums der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG VON CEPHALORIDIN, CEFOPERAZON UND FOSFOMYCIN AUF DEN PROXIMALEN TUBULUS DER MENSCHLICHEN NIERE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des
Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ansbert Schneider-Gädicke
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1982

Dekan: Prof. Dr. H.J. Müller

Referent: Prof. Dr. W. Mondorf

Korreferent: Prof. Dr. E. Halberstadt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. A.W. Mondorf, Leiter der Medizinischen Poliklinik und des Immunbiologischen Labors der Abteilung Nephrologie der Universitätskliniken Frankfurt am Main, danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine freundliche und großzügige Unterstützung.
Frau H. Müller danke ich für die Einführung in die Methoden der kinetischen und immunologischen Untersuchungen.

Frankfurt am Main, 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0028

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	6
2.	Untersuchte Antibiotika	
	2.1. Historischer Überblick	8
	2.2. Chemische Daten, Pharmakokinetik, antibakterielle Eigenschaften, therapeutische Anwendung	
	2.2.1. Cephaloridin	9
	2.2.2. Cefoperazon	12
	2.2.3. Fosfomycin	15
3.	Untersuchte Antibiotika, Nierenverträglichkeit in der Literatur	
	3.1. Cephaloridin	18
	3.2. Cefoperazon	27
	3.3. Fosfomycin	28
4.	Merkmale der dl-Alanin-Aminopeptidase (AAP)	30
5.	Material und Methoden	
	5.1. Probanden	35
	5.2. Sammeln und Verarbeiten der Harnproben	36
	5.3. Kinetische Bestimmung der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben	37
	5.4. Immunologischer Nachweis der AAP in Harnkonzentraten	38
	5.5. Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten	40
6.	Protokoll	
	6.1. Cephaloridin	41
	6.2. Cefoperazon	43
	6.3. Fosfomycin	43
7.	Ergebnisse	
	7.1. Normalausscheidung der AAP im Harn; Zusammenhang zwischen Diurese und Enzymurie	44

Seite

7.2. Ergebnisse der Untersuchungen mit Cephaloridin
7.2.1. Kinetische Bestimmungen der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben
7.2.1.1. 0,5 g Cephaloridin 56
7.2.1.2. 1,5 g Cephaloridin 64
7.2.1.3. 2 x 2 g Cephaloridin 72
7.2.1.4. 2 x 2 g Cephaloridin an 3 Tagen 80
7.2.2. Immunologische Untersuchungen 85
7.2.3. Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten 86
7.2.4. Nierenfunktionsparameter 86
7.2.5. Beeinflussung der AAP-Aktivität durch Cephaloridin in vitro 88
7.3. Ergebnisse der Untersuchungen mit Cefoperazon
7.3.1. Kinetische Bestimmungen der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben 88
7.3.2. Immunologische Untersuchungen 109
7.3.3. Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten 110
7.3.4. Nierenfunktionsparameter 111
7.3.5. Beeinflussung der AAP-Aktivität durch Cefoperazon in vitro 112
7.4. Ergebnisse der Untersuchungen mit Fosfomycin
7.4.1. Kinetische Bestimmungen der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben 112
7.4.2. Immunologische Untersuchungen 122
7.4.3. Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten 122
7.4.4. Nierenfunktionsparameter 122
7.4.5. Beeinflussung der AAP-Aktivität durch Fosfomycin in vitro 123

Seite

8. Diskussion
8.1. Diskussion der Methoden
8.1.1. Diskussion des technischen Ablaufs der Versuche 124
8.1.2. Diskussion der Methode der kinetischen Bestimmung der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben 124
8.1.3. Diskussion der Methode des immunologischen Nachweises der AAP in Harnkonzentraten 125
8.1.4. Diskussion der Methode der Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten 125
8.2. Diskussion der Ergebnisse
8.2.1. Diskussion der Normalausscheidung der AAP im Harn und des Zusammenhangs zwischen Diurese und Enzymurie 126
8.2.2. Diskussion der Ergebnisse der Untersuchungen mit Cephaloridin 129
8.2.3. Diskussion der Ergebnisse der Untersuchungen mit Cefoperazon 130
8.2.4. Diskussion der Ergebnisse der Untersuchungen mit Fosfomycin 135

9. Zusammenfassung 137

10. Literaturverzeichnis 139

1. EINLEITUNG

Bei der Beurteilung der Nephrotoxizität von Medikamenten kann man nicht ohne weiteres von den Ergebnissen in Tierversuchen auf die Nierenverträglichkeit beim Menschen schließen. Um nephrotoxische Medikamentenwirkungen beim Menschen nachzuweisen, wurden häufig Nierenfunktionsparameter wie die Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff verwendet. Diese Parameter zeigen aber eine Nierenschädigung erst dann an, wenn die Schäden so groß sind, daß die funktionelle Reserve der Niere überschritten wird und die Niere den Schaden nicht mehr kompensieren kann.

Nephrotoxische Medikamentenwirkungen äußern sich in der Regel in einer Schädigung des proximalen Tubulus der Niere. Die Bürstensaummembran des proximalen Tubulus muß besonders hohe transmembranale Flußraten von renal ausgeschiedenen Medikamenten bewältigen und wird deshalb auch bei geringer Nephrotoxizität alteriert. Der Arbeitsgruppe MONDORF gelang es, in der dl-Alanin-Aminopeptidase (AAP), die in der Literatur auch als Arylamidase, Leucin-Aminopeptidase, Glycin-Aminopeptidase und Cystin-Aminopeptidase bezeichnet wird (160), einen für die Bürstensaummembran des proximalen Tubulus lokalisationsspezifischen Marker darzustellen (149,194). Die Ausscheidung der dl-Alanin-Aminopeptidase im Harn ist ein empfindlicher Parameter für nephrotoxische Medikamentenwirkungen, der bereits bei geringgradigen, voll reversiblen Schädigungen in der "kreatininblinden Phase" anspricht (153-160).

Bei Cephalosporinen wird seit langem die Frage einer eventuellen Nephrotoxizität beim Menschen diskutiert. Insbesondere bei der hochdosierten (> 4 g / die) Anwendung von Cephaloridin wurden schwere nephrotoxische Wirkungen beschrieben (19,25,47,66,69, 71,78,96,97,101,110,112,178,188). In Tierversuchen konnte Cephaloridin bei äußerst hoher Dosierung eine toxische Wirkung auf den proximalen Tubulus der Nieren zugeordnet werden (33,34, 131,132,134,147,180,184,185,205,206,214,218-225,233,237,242,245). Die in der Literatur (s.o.) beschriebenen Fälle schwerer Nierenschäden nach Cephaloridin-Applikation betrafen vorallem high risk-Patienten: Es handelte sich in der Regel um schwerkranke

Patienten, die zusätzlich meist noch mit anderen potentiell nephrotoxischen Medikamenten behandelt wurden (19,25,47,66, 69-71,78,96,97,101,112,178,188). Bei der Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen ist es nicht möglich, die beschriebenen Nierenschäden eindeutig dem Cephaloridin zuzuordnen, zumal die begleitenden Krankheiten (meist schwere Sepsis, evtl. mit Dehydratation, Hypotension, bakteriellem Schock, Herzinsuffizienz etc.) und andere gleichzeitig applizierte Medikamente (vorallem Aminoglykosidantibiotika) unter Umständen zu ähnlichen Nierenschäden führen können (19,69-71).

Cefoperazon ist ein neues Cephalosporin der "dritten Generation". Im Tierversuch zeigte es eine geringere Nephrotoxizität als Cephaloridin (38,247-253). Diese geringgradige Cefoperazon-Nephrotoxizität beschränkt sich ebenfalls auf den proximalen Tubulus (38,248,249,253).

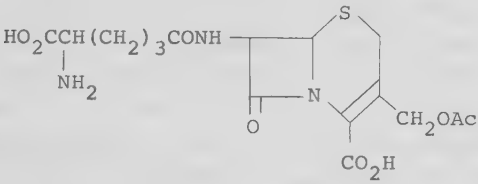
Fosfomycin ist ein Antibiotikum, dessen Struktur mit anderen Antibiotika keine Ähnlichkeiten aufweist. Im Tierversuch läßt sich bei Fosfomycin praktisch keine nephrotoxische Wirkung nachweisen (30,121-124,173,230,231). Da Fosfomycin ausschließlich renal eliminiert wird (119) und neuerdings in einer extrem hohen Dosis von 3 x 5 g / die verabreicht wird, läßt sich aber eine nephrotoxische Wirkung beim Menschen nicht von vornherein ausschließen.

Da Cephalosporine und in zunehmendem Maße auch Fosfomycin im klinischen Gebrauch in hoher Dosierung breite Anwendung finden, erschien es wichtig, ein evtl. vorhandenes nephrotoxisches Potential dieser Substanzen beim Menschen zu verifizieren. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auch geringgradige nephrotoxische Wirkungen von Cephaloridin, Cefoperazon und Fosfomycin bei gesunden Probanden mit der sehr sensiblen und risikoarmen Methode der Bestimmung der Aktivität der dl-Alanin-Aminopeptidase im Harn nachzuweisen.

2. UNTERSUCHTE ANTIBIOTIKA

2.1. HISTORISCHER ÜBERBLICK

Nach der Entdeckung des Penicillins suchte der Biochemiker Giuseppe Brotzu nach Antibiotika-produzierenden Organismen (40). Er fand dabei 1945 den erfolgversprechenden Pilz Cephalosporium acremonium und schickte diesen Pilz zu E. P. Abraham und G.G.F. Newton nach Oxford. Diese isolierten aus den Kulturmedien drei antibiotisch wirksame Substanzen: Cephalosporin P, Penicillin N und Cephalosporin C (1,2,99). Die antibakterielle Wirksamkeit des Cephalosporin C gegenüber Organismen wie Staph. aureus, Salmonella typhi und Escherichia coli betrug zwar nur 10% der des Penicillin N, Cephalosporin C erregte aber Aufmerksamkeit durch seine bessere chemische Stabilität und vorallem durch seine Wirksamkeit gegenüber Penicillinase-bildenden und damit Penicillin-resistenten Stämmen von Bacillus subtilis und Staph. aureus. Auch in vivo konnte bei Mäusen gezeigt werden, daß Cephalosporin C vor Infektionen durch Penicillin-resistente Staphylokokken wirksam schützen konnte (67,68). Zumal Penicillin-resistente Staphylokokken zu dieser Zeit ein ernsthaftes klinisches Problem darstellten, wurde an Cephalosporin C intensiv geforscht. 1961 wurde von Abraham und Newton die Struktur des Cephalosporin C veröffentlicht (2).



Cephalosporin C

Daraufhin gelang es R. B. Morin (Lilly Research Lab.), den Grundkörper des Cephalosporin C, die 7-Amino-Cephalosporansäure, durch Abspaltung der Seitenkette an der Aminogruppe in größeren Mengen darzustellen (164). Damit war die Möglichkeit gegeben, durch Acylierung der Aminogruppe mit verschiedenen Carbonsäuren und durch Veränderung der Substitution an C_3 halbsynthetische Cephalosporine mit besseren antibakteriellen

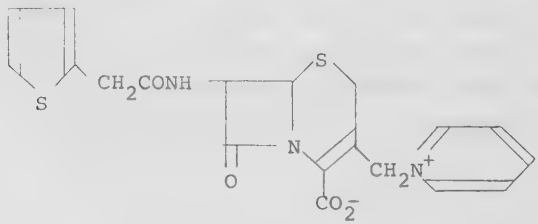
und pharmakokinetischen Eigenschaften zu erhalten. Als erstes Derivat wurde 1964 Cephalothin, das durch Acylierung von 7-ACS mit 2-Thienylacetylchlorid entstanden war, in den USA eingeführt. Durch die Behandlung von Cephalothin mit Pyridin entstand Cephaloridin (208,213). Cephaloridin wurde als zweites Cephalosporin 1968 in den USA klinisch eingeführt. Bis 1975 wurden etwa 20 Millionen Menschen mit Cephaloridin behandelt (71). Die Cephalosporine gewannen wegen Ihrer breiten antibakteriellen Wirksamkeit und geringen Toxizität klinisch immer mehr an Bedeutung und es wurden zahlreiche neue halbsynthetische Derivate eingeführt. Ein neues halbsynthetisches Cephalosporin der "dritten Generation" ist Cefoperazon, das erstmals in Japan (Toyama Chemical Company, Toyama City, Japan) synthetisiert wurde.

Fosfomycin ist ein Antibiotikum, das mit keinem der zahlreichen vorher entdeckten Antibiotika strukturelle Ähnlichkeiten aufweist. Es wurde Ende der sechziger Jahre in den Kulturmedien von Streptomyces fradiae, Streptomyces viridochromogenes und Streptomyces wedmorensis in den Laboratorien von Merck, Sharp u. Dohme nachgewiesen (95). In den ersten Veröffentlichungen taucht noch der provisorische generische Name Phosphonomycin auf (54,95). Das Molekulargewicht von Fosfomycin erwies sich mit 138 als für Antibiotika ungewöhnlich niedrig (54). Wegen seiner einfachen Struktur war Fosfomycin leicht synthetisch herzustellen (54). Fosfomycin zeichnete sich vorallem durch seine bakterizide Wirkung gegen zahlreiche Gram-negative und Gram-positive Keime sowie durch seine außergewöhnlich geringe Toxizität aus (95).

2.2. CHEMISCHE DATEN, PHARMAKOKINETIK, ANTIBAKTERIELLE EIGENSCHAFTEN, THERAPEUTISCHE ANWENDUNG

2.2.1. CEPHALORIDIN

Chemische Daten:



Cephaloridin hat die chemische Bezeichnung:
1-[[7'ß-[2(2-Thienyl)acet-amido]-8'-oxo-1'aza-5'-thiabicyclo [4.2.0]oct-2'-en-3'-yl]methyl]-pyridinium-2'-carboxylat.
Cephaloridin hat die Summenformel $C_{19}H_{17}N_3O_4S_2$ und ein Molekulargewicht von 415,49.
Die Substanz liegt als weißes, kristallines Pulver vor. Zur Injektion werden 1000 mg Substanz mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke gelöst (50). (Zur Herstellung der Infusionslösungen wurden hier 500, 1000 bzw. 2000 mg Cephaloridin mit 100 ml physiologischer Natriumchloridlösung gelöst.)

Pharmakokinetik:

Cephaloridin wird nach oraler Gabe nur sehr schlecht resorbiert und muß deshalb parenteral zugeführt werden (8,37,105). Cephaloridin wird vorwiegend renal eliminiert. Im 24-h-Harn nach Cephaloridin-Gabe fanden sich 56 - 85% der ursprünglichen Cephaloridin-Dosis (8,37,110). Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form, Metaboliten konnten nicht nachgewiesen werden (8,37,89,243). Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen wird Cephaloridin zu mehr als 90% glomerulär filtriert (8). Ein Teil des Cephaloridins wird durch den proximalen Tubulus sezerniert (37,218,219). Ein geringer Teil wird anscheinend auch tubulär (aktiv oder mit einem Carrier) reabsorbiert (12, 13). Die renale Clearance für Cephaloridin beträgt bei uneingeschränkter Nierenfunktion 125 ml/min. pro 1,73 m^2 Körperoberfläche und die gesunde Niere kann pro Tag ungefähr 4 - 6 g Cephaloridin ausscheiden (8,71,118). Ab einem Alter von ca. 50 Jahren nimmt die renale Elimination des Cephaloridins mit sinkender GFR ebenfalls ab (71). Die Cephaloridin-Halbwertszeit beträgt bei parenteraler Gabe und normaler Nierenfunktion 50 - 100 Min. und nimmt bei niedriger Kreatinin-Clearance zu (8,9,36,105,110,118). Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann die Halbwertszeit auf Werte > 20 h ansteigen (9,26,36,110). Wegen der für Cephalosporine langen Halbwertszeit und einer niedrigen Plasmaeiweißbindung von 10 - 30% (8,110) zeigt Cephaloridin schon in relativ niedriger Dosis hohe Wirksamkeit. So entsprechen 4 g Cephaloridin in ihrer antibakteriellen Wirkung etwa 8 g Cephalothin (71).

Antibakterielle Eigenschaften:

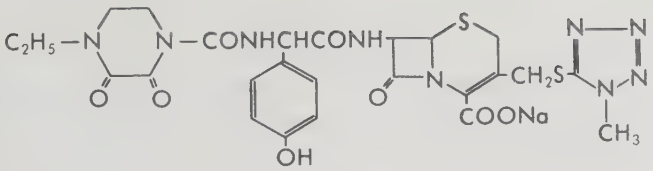
Das Spektrum Cephaloridin-empfindlicher Erreger unterscheidet sich nur geringfügig von dem anderer parenteraler Cephalosporine der 1. Generation (241). Streptococcus pyogenes und Streptococcus pneumoniae zeigen generell eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Cephaloridin (50). Cephaloridin ist relativ stabil gegenüber ß-Lactamase und ist wirksam gegen die meisten Stämme von Escherichia coli, Klebsiellae, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus und Neisseriae gonorrhoeae (50,241). Einige Stämme von Klebsiellae, Serratia spp. und Haemophilus influenzae produzieren mittlerweile ß-Lactamase, die Cephaloridin hydrolysieren kann (50,241). Bacteroides fragiles, indol-pos. Proteus, Pseudomonas aeruginosa und Enterokokken zeigen gegenüber Cephaloridin geringe Empfindlichkeit oder sind resistent (50,241).

Therapeutische Anwendung:

Zur Zeit der Einführung des Cephaloridins (1968) wurden als Indikationen für Cephaloridin genannt: "Schwere Infektionen der Atemwege, des Urogenitaltraktes (einschließlich der gonorrhoischen Urethritis des Mannes), der Knochen und Gelenke, des Weichteilgewebes und der Haut ..." (102,139). Insbesondere bei Infektionen der Harnwege wurde Cephaloridin häufig und mit gutem Erfolg eingesetzt (69,102). Bei Septitiden durch Gram-negative Erreger wurde Cephaloridin häufig in Kombination mit Gentamycin eingesetzt. Cephaloridin fand breite Anwendung bei der Infektionsprophylaxe bei Operationen (64,139,144). Wenn man die Frage außer Acht läßt, inwieweit Antibiotika zur Infektionsprophylaxe bei Operationen überhaupt sinnvoll und notwendig sind, so kommen folgende Operationen als Indikationen in Betracht: Operationen der Gallenwege, gastroduodenale Operationen, vaginale und abdominale Hysterektomie, Gelenkoperationen, Operationen an Herzklappen und Herzkranzgefäßen (144,171). Heute wird die Indikation für Cephaloridin sehr eng gestellt, zumal die neuen Cephalosporine großenteils als weniger nephrotoxisch gelten und breitere antibakterielle Wirksamkeit aufweisen.

2.2.2. CEFOPERAZON

Chemische Daten:



Cefoperazon hat die chemische Bezeichnung:
(6R,7R)-7-[(R)-2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-2- (4-hydroxophenyl) acetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure, Natriumsalz.
Cefoperazon besitzt die Summenformel $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ und hat ein Molekulargewicht von 645,677.
Die Substanz liegt als weißes Pulver vor und wird zur intravenösen Applikation in isotoner Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung gelöst. Der pH-Wert einer 10 - 25 %igen Lösung beträgt pH 5,0 - 5,5 (49).

Pharmakokinetik:

Cefoperazon wird nach oraler Gabe nur sehr schlecht resorbiert und muß deshalb parenteral zugeführt werden. Im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen wird Cefoperazon nur zum Teil über die Nieren ausgeschieden. Bei gesunden Probanden fanden sich 15 - 30 % der verabreichten Dosis innerhalb der ersten 6 h (203) und 19 - 36 % innerhalb der ersten 24 h (17,58,108) im Harn. Die renale Ausscheidung erfolgt vorwiegend durch glomeruläre Filtration und nur zum geringen Teil durch tubuläre Sekretion (58). Metaboliten konnten im Harn nicht nachgewiesen werden (203). Cefoperazon wird großenteils über die Galle ausgeschieden (17, 58,203). Genaue Angaben über die Quantität der biliären Ausscheidung liegen nicht vor, zumal die Galle mit den üblichen Methoden häufig nicht vollständig gesammelt werden kann (58). Cefoperazon erreicht in der Galle Konzentrationen, die um das 8 - 20 fache höher liegen als der Serumspiegel (141,203). Eine intravenöse Applikation von 2 g Cefoperazonführt in Abhängigkeit von der Infusionsdauer zu maximalen Serumspiegeln von 202 - 375 ug/ml (58,108). Die Cefoperazon-Halbwertszeit beträgt

bei gesunden Probanden 1,6 - 2,4 h (7,17,56,141,203) und ist nur in geringem Maß von der Dosis abhängig (58). Entsprechend der verhältnismäßig geringen Ausscheidung über die Niere wird die Cefoperazon-Halbwertzeit bei eingeschränkter Nierenfunktion nur geringfügig verlängert (7,17,32,58). Bei schwerem Nierenversagen reicht es aus, die Cefoperazon-Dosis um den Faktor 2 - 3 zu verringern (100). Im Gegensatz dazu ist die Halbwertzeit bei Obstruktion der Gallenwege auf durchschnittlich 4 h und bis zu 14 h verlängert (17,56, 141). Die Plasmaeiweißbindung beträgt bei Cefoperazon 87 - 93,5% (17,203) und ist somit wesentlich größer als bei Cephaloridin.

Antibakterielle Eigenschaften

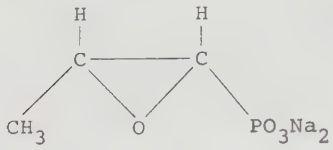
Cefoperazon als ein Cephalosporin der 3. Generation hat ein gegenüber den Cephalosporinen der 1. und 2. Generation erweitertes Wirkungsspektrum (38,241). Die ß-Lactamase-Stabilität ist bei Cefoperazon ebenfalls besser als bei Cephalosporinen der 1. und 2. Generation, allerdings geringer als bei einigen anderen Cephalosporinen der 3. Generation (38,241).
Gram-pos. Bakterien: Cefoperazon zeigt gute Wirksamkeit gegen die meisten Stämme von S. aureus, S. epidermidis, S. pyogenes, und S. pneumoniae (4,38,114,115). Methicillin-resistente S. aureus-Stämme sind meist auch resistent gegenüber Cefoperazon (4,38,114,115,215). Eine geringe Empfindlichkeit zeigen auch Streptococcus faecalis und Strptococcus Gruppe D (38,215).
Gram-neg. Bakterien: Cefoperazon zeigt gute Wirksamkeit gegenüber den meisten Stämmen von E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, indol-pos. Proteus, Enterobacter, S. marcescens, Citrobacter, Haemophilus influenzae, N. gonorrhoeae, Salmonellen und Shigellen (4,38,114,115). Besonders erwähnenswert sind die besonders hohe Empfindlichkeit von Pseudomonas aeruginosa und die generelle Unempfindlichkeit von Acinetobacter-Species (38,114,115). Anaerobe Bakterien: Cefoperazon ist in hohen Konzentrationen wirksam gegen Gram-pos. anaerobe Kokken, Bacteroides fragilis, Bacteroides-Species, Clostridium-Species und Eubacterium-Species (38,215). Fusobacterium-Species zeigen gegenüber Cefoperazon eine besonders hohe Empfindlichkeit (215).

Therapeutische Anwendung:

Cefoperazon wird meistens intravenös in einer Dosierung von 2 x 1-2 g / Tag verabreicht (38,82). Es erwies sich als wirksam gegen die meisten Gram-pos. und Gram-neg. Bakterien und zeigte gleiche oder bessere Wirksamkeit als Cefamandole, Cephazolin und Carbenicillin (31,82). In zahlreichen klinischen Untersuchungen führte der Einsatz von Cefoperazon bei den meisten Infektionen zu guten Resultaten:
Infektionen der Harnwege: In 60 - 97% der Fälle, einschließlich Patienten mit chronischem Nierenversagen, war die Anwendung von Cefoperazon erfolgreich (16,31,82,87).
Infektion der Atemwege: Cefoperazon erwies sich in 78 - 95,8% von Infektionen der unteren Atemwege als effektiv (38,82,113,227).
Infektionen der Gallenwege: Da sich Cefoperazon in der Galle stark anreichert, erschien die Anwendung bei Infektionen der Gallenwege erfolgversprechend. Cefoperazon erwies sich dabei in 67 - 91% der Fälle klinisch als effektiv (38,142).
Gynäkologische Infektionen: Die Behandlung mit Cefoperazon war in 84 - 98% der Fälle erfolgreich (38,82,133).
Peritonitis: Cefoperazon war in 71% der Fälle effektiv (38).
Sepsis: In 70 - 80% von meist durch Gram-neg. Bakterien verursachten Septikämien war eine Behandlung mit Cefoperazon erfolgreich (38,130,227,236).
Auch bei Infektionen der Haut, Knochen, Gelenke, bei akuter Otitis media und bei zahlreichen Infektionen bei Kindern erwies sich Cefoperazon in der überwiegenden Zahl der Fälle als effektiv (38). Besonders hervorzuheben ist, daß Cefoperazon bei zahlreichen gegenüber vielen anderen Cephalosporinen resistenten Erregern wie Enterobacter Species, Proteus vulgaris, Providencia Species, Morganella morganii, Serratia Species, Pseudomonas aeruginosa und Bacteroides fragilis, wirksam war (82). Wegen des äußerst breiten Wirkungsspektrums scheint Cefoperazon besonders zur Anfangstherapie bedrohlicher Infektionen im Krankenhaus geeignet (108).

2.2.3. FOSFOMYCIN

Chemische Daten:



Fosfomycin hat die chemische Bezeichnung:
(-)-(1R,2S)-1,2-Epoxypropyl)-phosphonat-di-Natrium
Fosfomycin besitzt die Summenformel $C_3H_5O_4PNa_2$ und hat ein Molekulargewicht von 182,03.
Fosfomycin liegt als kristallines und hygroskopisches, weißes Pulver vor. Zur Herstellung der Infusionslösungen werden 3,0 g oder 5,0 g Substanz mit 100 ml Wasser für Injektionszwecke oder 5 - 10%iger Glucose- oder Laevulose-Lösung gelöst. Der pH-Wert der wäßrigen Lösung beträgt ca 7,5 (72).
Bei der Anwendung von Fosfomycin ist zu beachten, daß mit 1 g Substanz dem Organismus ca. 14,5 mmol Na^+ zugeführt werden (72,165). Eine Lösung der Substanz mit isotoner Natriumchloridlösung erscheint deshalb unter normalen Bedingungen nicht sinnvoll.

Pharmakokinetik:

Fosfomycin wird nach oraler Gabe zu 30 - 40% resorbiert (117, 119,247). Da die nach oraler oder intramuskulärer Gabe erreichbaren Serumspiegel für zahlreiche Bakterienstämme zu niedrig sind, wird Fosfomycin in der Regel intravenös appliziert (179). Fosfomycin wird wahrscheinlich fast vollständig durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden (119). Bei gesunden Probanden fanden sich ca. 50% der i.v. verabreichten Dosis nach 2 h im Harn (119). Fosfomycin wird wahrscheinlich nicht metabolisiert (119). Eine intravenöse Kurzinfusion von 4 - 5 g Fosfomycin führt zu max. Serumkonzentrationen von ca. 200 - 300 µg / ml (119,165). Die Halbwertzeit von Fosfomycin beträgt nach intravenöser Gabe 1,5 - 2 h (86,119). Bei eingeschränkter Nierenfunktion steigen die Serum-Halbwertzeit und

die maximalen Serumkonzentrationen mit sinkender Kreatinin-Clearance an (86,172). Dieser Anstieg im Verhältnis zum Serum-Kreatinin erfolgt parabelförmig, so daß exzessive Akkumulationen auch bei starker Einschränkung der Nierenfunktion nicht auftreten (172,181). Bei einer Kreatinin-Clearance von 5 - 10 ml/min. steigen die maximalen Serumkonzentrationen auf 3 fache Werte und die Halbwertzeit auf den 5 - 6 fachen Wert (172). Die Fosfomycin-Dosierung sollte deshalb bei eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit von der verminderten GFR nach einem bestimmten Schema (119) angepaßt werden. Fosfomycin unterliegt keiner Plasmaeiweißbindung (117).

Antibakterielle Eigenschaften:

Fosfomycin wird in der Bakterienzelle kovalent an N-Acetylglucosamin-3-O-enolpyruvyl-Transferase (Pyruvyl-Transferase) gebunden (111). Dieses Enzym katalysiert die Reaktion von UDP-N-Acetylglucosamin und Phosphoenolpyruvat zu UDP-N-Acetylglucosamin-3-pyruvyläther (111). Fosfomycin blockt dieses Enzym durch die kovalente Bindung und unterbricht dadurch eine der ersten Reaktionen bei der Bildung des Mureins der Bakterienwand (111). Um disen Wirkungsmechanismus entfalten zu können, muß Fosfomycin allerdings aktiv durch das α-Glycerolphosphat-System oder durch ein zweites, induzierbares Transportsystem, das normalerweise Glucose-6-phosphat transportiert, in die Bakterienzelle aufgenommen werden (11), da es als niedermolekulare, aber stark polare Substanz nicht passiv durch die Zellwand diffundieren kann. Bakterienstämme können somit durch Verlust dieser Transportsysteme gegenüber Fosfomycin resistent werden (111,246). Die Resistenz gegenüber Fosfomycin entsteht durch chromosomale Mutation und nicht durch plasmidische Resistenzausbreitung wie gegenüber vielen anderen Antibiotika (232, 246). Diese durch chromosomale Mutation entstandenen Resistenzen haben nicht den klinischen Stellenwert wie plasmidische Resistenzausbreitungen, zumal die Keime in ihrer Erregernatur degradiert sind und die Resistenz nicht auf andere Keime übertragen wird (232,246). Ein Versagen der Chemotherapie aufgrund von Resistenzentwicklung tritt bei Fosfomycin ähnlich häufig auf

wie bei einigen herkömmlichen Antibiotika, z.B. Penicillin G, Carbenicillin, Erythromycin und Rifampicin (211,232). Bei den in der Literatur angegebenen MHK-Werten für Fosfomycin muß man berücksichtigen, daß die Wirkung des Fosfomycins von der Induktion der Aufnahme in die Bakterienzelle durch Glucose-6-phosphat abhängt und Glucose-6-phosphat in teilweise unterschiedlichen Konzentrationen in den Nährmedien enthalten war (98,11,246).
Erreger mit MHK-Werten bis 16 ug/ml werden im Antibiogramm als sensibel bewertet und können im allgemeinen mit einer Tagesdosis von 2 x 3 g erreicht werden (232). Die im Antibiogramm als mäßig sensibel eingestuften Erreger (MHK >16 bis 64 ug/ml) können klinisch oft noch mit einer Dosierung von 3 x 5 g/Tag erreicht werden (232). Fosfomycin wirkt gegen Gram-pos. und Gram-neg. Bakterien. Als sensibel gelten die meisten Stämme von Staph. aureus, Staph. sp., Neisseria meningitidis, E. coli, Citrobacter sp., Klebsiella sp., Enterobacter sp., Serratia sp., Proteus mirabilis, Proteus vullgaris, Haemophilus influenzae, Salmonella sp. und Vibrio cholerae (86,88,179,232,246). Enterokokken, Streptococcus sp., Neisseria gonorrhoeae, Serratia marcescens, Proteus morganii, Proteus rettgeri, Providencia sp., Pseudomonas aeruginosa und Acinetobacter gelten als mäßig sensibel (86,88,179,232,246).

Therapeutische Anwendung:

Bei intravenöser Verabreichung von normalerweise 2 - 4 g/Tag und bis zu 14 g/Tag erwies sich eine Behandlung meist schwerer bakterieller Infektionen mit Fosfomycin in insgesamt 68,4% der Fälle als wirksam (76). Besonders häufig wurde Fosfomycin bei der Behandlung von Pneumonien und anderen Infektionen der Atemwege eingesetzt (76). Neuerdings wird Fosfomycin meist in einer Dosierung von 3 x 5 g/Tag appliziert. In dieser hohen Dosierung führt Fosfomycin zu guten Behandlungserfolgen insbesondere bei komplizierten Harnweginfektionen (169,181,193), schweren und chirurgischen Infektionen im HNO-Bereich (60,65,73), schweren Infektionen der unteren Atemwege (127,239), Mukoviszidose (148) und Osteomyelitiden (135,176,183,212). Bei der Behandlung von Osteomyelitiden kommt dem Fosfomycin deshalb eine große Bedeutung zu, weil es eine gute Diffusionsfähigkeit in das Knochen-

gewebe aufweist und dort relativ lange gespeichert wird (20, 135,212). Bei Meningitis und Septikämien zeigte Fosfomycin vorallem in Kombination mit Cephalosporinen und Aminoglykosiden gute Ergebnisse (5,90,166). Fosfomycin eignet sich besonders zur Kombination mit anderen Antibiotika, zumal es keine Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotika aufweist und in Kombination normalerweise synergistische oder additive Wirkungen zeigt (35,173,187,246). Auch in Kombination mit die Proteinsynthese hemmenden Antibiotika treten keine antagonistischen Effekte auf (35,187,246).
Die Applikation von Fosfomycin wird vorallem bei Infektionen durch Staph. aureus, E. coli und (mit geringerer Wirksamkeit) Pseudomonas aeruginosa für sinnvoll erachtet (5,65,73,135,140, 148,169,176,181,183,193,239). Unter kritischer Einschätzung und Berücksichtigung der meist besseren Wirksamkeit neuer Cephalosporine (76), kann man folgende Indikationen für Fosfomycin aufstellen (209):
1) als therapeutische Alternative zu Penicillin und Cephalosporinen bei bekannter Allergie gegen ß-Lactam-Antibiotika
2) als therapeutische Alternative zu potentiell myelodepressiven Antibiotika bei der Behandlung von Patienten mit akuter Arzneimittel-induzierter Agranulozytose
3) als therapeutische Alternative zu Aminoglykosiden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wenn die Erreger im Antibiogramm Fosfomycin-empfindlich sind.

3. UNTERSUCHTE ANTIBIOTIKA, NIERENVERTRÄGLICHKEIT IN DER LITERATUR

3.1. CEPHALORIDIN

Nephrotoxizität beim Menschen:

Bis 1975 wurden 96 Fälle von Oligo - Anurie bzw. Nierenversagen mit noch bestehender Harnausscheidung unter Cephaloridin - Therapie bekannt (71). Ausführliche statistische Untersuchungen dieser Fälle wurden von R. D. Foord (69-71) durchgeführt:

Bei 71% der beschriebenen Fälle handelte es sich um high risk - Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren:

a) 42% der Patienten erhielten zusätzlich andere potentiell nephrotoxische Medikamente, vorallem Aminoglykoside.

b) 28% erhielten zusätzlich Furosemid.

c) 11% der Patienten entwickelten vor der Nierenschädigung eine Allergie gegen Penicillin oder Cephaloridin, so daß in diesen Fällen ursächlich auch eine allergische interstitielle Nephritis möglich ist.

d) 27% der Patienten wurden zu Beginn oder während der Cephaloridin-Applikation operiert. Die Cephaloridin-Dosen wurden in den meisten dieser Fälle der nach einer Operation regelmäßig verminderten glomerulären Filtration nicht angepaßt.

Die Cephaloridin-Dosen, die vor dem Auftreten der Nierenschäden verabreicht wurden, betrugen bei 47% der Patienten 6 g/Tag oder mehr, bei 51% der Patienten weniger als 6 g/Tag. Im Mittel wurden insgesamt 70 g Cephaloridin verabreicht. Offensichtlich sind ältere Patienten gegenüber Cephaloridin empfindlicher als junge Patienten: 82% der Patienten, die vor dem Auftreten der Nierenschäden weniger als 6 g/Tag erhalten hatten und 58% der Patienten mit 6 g/Tag und mehr, waren älter als 50 Jahre. Neben dem Alter spielt auch die Nierenfunktion vor der Cephaloridin-Applikation eine Rolle. Da Cephaloridin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kumuliert (8,9,36,110,118), ist es notwendig, die Cephaloridin-Dosis entsprechend anzupassen. In den meisten Fällen war jedoch die Dosis entweder selbst für gesunde Nieren zu hoch (39% der Patienten) oder aber die Dosis wurde der eingeschränkten Nierenfunktion nicht angepaßt (31% der Patienten). Unter den 96 beschriebenen Fällen findet sich nur ein Fall einer Nierenschädigung nach Cephaloridin-Applikation, bei dem nicht andere Risikofaktoren vorlagen (s. o.) oder eine zur Akkumulation führende Dosis verabreicht wurde bzw. der Nierenschaden aufgrund der Histologie (keine Nekrosen des proximalen Tubulus) eine andere Ursache hatte als eine Cephaloridin-Nephrotoxizität (71). Die Auswertung der Fallbeschreibungen legt den Schluß nahe, daß bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne zusätzliche

Risikofaktoren eine Dosis bis zu 4 g/Tag nicht zu schweren Nierenschäden mit Nierenfunktionseinschränkung führt (19,26, 92,110,139,240). Dieser Schluß steht in Übereinstimmung mit der Hypothese einiger Autoren, daß schwere Nierenschäden nach Cephaloridin-Applikation erst ab Serumkonzentrationen >100 - 200 µg/ml auftreten (19,25,71,110). Eine 20 - 30 min. intravenöse Infusion von 2 g bzw. 4 g Cephaloridin führt bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >21 ml/min. pro 1,73 m^2 zu maximalen Serumkonzentrationen von 19 - 75 µg/ml bzw. 19 - 150 µg/ml (110). Auch höhere Dosen Cephaloridin (> 4 - 8 g/Tag für mehrere Tage) führen offensichtlich nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit vorher gesunden Nieren zu einer Einschränkung der Nierenfunktion (25,61,96, 102,112,214). Als Parameter dienten bei diesen Untersuchungen in der Regel aber nur Serum-Kreatinin, die endogene Kreatinin-Clearance und Serum-Harnstoff (25,61,92,96,102,112), womit sich leichte nephrotoxische Effekte, die nicht zu einer Funktionseinschränkung der Nieren führen, nicht ausreichend genau nachweisen lassen.

Nephrotoxizität im Tierversuch:

Cephaloridin erwies sich in zahlreichen Tierversuchen als eine Substanz mit niedriger Toxizität, die sich vorallem in einer Nephrotoxizität äußert (14,15,34,52,131,132,134,147,180, 184,185,192,205,206,214,218-225,233,237,242,245). Nierenschäden konnten bei verschiedenen Species erst in Dosierungen nachgewiesen werden, die deutlich über den pharmakologisch sinnvollen Dosierungen im klinischen Gebrauch liegen.

Die genauesten Untersuchungen der histologischen Veränderungen nach nephrotoxischen Cephaloridin-Dosen stammen von F. SILVERBLATT (205,206). Die Untersuchungen anderer Autoren (14,15,52, 131,134,180,237,242) erbrachten entsprechende Ergebnisse.

Kaninchen:

50 mg/kg: Im Licht- und Elektronenmikroskop sind keine Zeichen einer Nierenschädigung nachweisbar (205).

100 mg/kg: Einzelne Tubuli sind dilatiert, der Bürstensaum der proximalen Tubuli ist durch den Verlust von Mikrovilli beschädigt (205).

200 mg/kg: Erste histologische Veränderungen finden sich bereits nach 1 h, also zu dem Zeitpunkt, an dem Cephaloridin in den Zellen des proximalen Tubulus seine max. Konzentration erreicht (205,221): Schäden der Integrität des Bürstensaums an einigen proximalen Tubuli, die Mitochondrien dieser Zellen nehmen eine mehr rundliche Form an (205). Die mit der Endozytose zusammenhängenden Zellstrukturen (apikale tubuläre Einstülpungen, Vesikel und apikale Vakuolen) verschwinden (205).
Nach 5 - 10 h treten ähnliche Veränderungen an der Mehrzahl der proximalen Tubuli auf. Die Tubuli sind teilweise dilatiert, die Höhe des Epithels nimmt zum Teil ab. Elektronenmikroskopisch nimmt die Dichte aller Zellstrukturen zu. Nach 16 h sind die meisten subkapsulären prox. Tubuli zerstört (205).

Subakute Toxizitätstests mit 45 mg/kg/Tag für 84 Tage führten bei Kaninchen zu keinen nachweisbaren Nierenschäden (15).
Insgesamt beschränken sich die Veränderungen in der Niere nach Cephaloridin prinzipiell auf den proximalen Tubulus der Nephrone (14,180,205). Innerhalb des proximalen Tubulus bleiben die ersten Windungen unbeschädigt, dann beginnen abrupt die Zellschäden und reichen bis zum distalen Teil der pars recta (205).
Ratten:
Die bei Ratten durch Cephaloridin verursachten Nierenschäden zeigen prinzipiell die gleichen Veränderungen, wie sie bei Kaninchen beschrieben wurden, sie treten allerdings erst nach weitaus höheren Dosen Cephaloridin auf (14,15,52,132,205,206,237).
250 mg/kg/Tag für 4 Wochen führen nur bei 5% der Versuchstiere zu leichten Schäden des proximalen Tubulus (206).
2 x 550 mg/kg/Tag für 4 Wochen führen bei 20% der Versuchstiere zu leichten Schäden des proximalen Tubulus (206).
1 x 1100 mg/kg/Tag für 4 Wochen führen dagegen bei 50% der Versuchstiere zu leichten oder mittelgradigen Schäden des prox. Tubulus, 20% der Tiere starben (206).
Demnach ist das Ausmaß der Toxizität stärker von der am höchsten auftretenden Konzentration abhängig als von der Gesamtdosis, denn 1 x 1100 mg/kg führen zu stärkeren Schäden als 2 x 550 mg/kg.

Hunde und Katzen zeigen eine noch geringere Cephaloridin-Nephrotoxizität als Ratten (14,15,52,237).
Die außergewöhnlich hohe Empfindlichkeit der Kaninchenniere gegenüber Cephaloridin steht offensichtlich in Zusammenhang mit der bei dieser Tierart wesentlich stärkeren Akkumulation des Cephaloridins in den Zellen der Nierenrinde. Während Ratten, Hunde und Katzen Cephaloridin nach 4 h in der Nierenrinde auf das 8 fache der Serumkonzentration anreichern, akkumuliert Cephaloridin bei Kaninchen in den Zellen der Nierenrinde auf das 30 fache der Serumkonzentration (237).

Möglicher Schädigungsweg an der Niere:
Nierenschäden nach Cephaloridin sind in den meisten Fällen auf einen direkten, dosisabhängigen, toxischen Effekt zurückzuführen (19,69-71,180,205,206) und nur in seltenen Fällen auf allergische Prozesse mit interstitieller Nephritis, Eosinophilie und Exanthem wie bei Penicillinen (19,69-71).
Cephaloridin wird wie die anderen Cephalosporine und Penicilline von dem PAH-Anionen-Transport-System des proximalen Tubulus in die Zellen aufgenommen (53,218-222,244). Im Gegensatz zu zahlreichen anderen untersuchten ß-Lactam-Antibiotika besteht bei Cephaloridin ein Block an der dem Tubuluslumen zugewandten Zellseite, der die Diffusion in das Tubuluslumen stark behindert und so zu einer extremen Anreicherung in den Zellen des proximalen Tubulus führt (220-222). Dieser Sekretionsblock dürfte auch die Ursache dafür sein, daß Cephaloridin im Gegensatz zu anderen Cephalosporinen im wesentlichen durch glomeruläre Filtration ausgeschieden Wird (siehe 2.2.1.). Die Vulnerabilität der Zellen des proximalen Tubulus gegenüber Cephaloridin variiert von Tierart zu Tierart entsprechend der Stärke dieses Sekretionsblocks und der damit verbundenen Akkumulation in den Zellen des proximalen Tubulus (180,218-222). Der Sekretionsblock ist dementsprechend bei Kaninchen wesentlich stärker ausgeprägt als bei Ratten (220-222). Beim Menschen scheint der Sekretionsblock nicht so ausgeprägt zu sein wie beim Kaninchen (18).
Die Akkumulation von Cephaloridin in den Zellen des proximalen Tubulus kann durch eine Hemmung der Aufnahme, d.h. durch kompetitive Hemmung des Carriers für organische Anionen durch

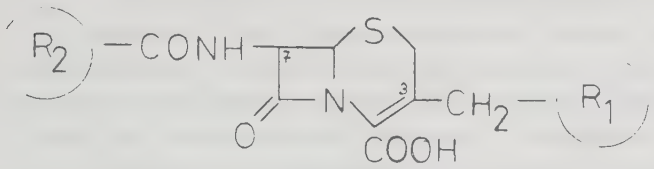
Probenecid oder PAH vermindert werden (53,218-222). Damit geht eine entsprechende Verminderung der Nephrotoxizität einher (53,218-222). Die nephrotoxische Wirkung des Cephaloridins wird vollständig aufgehoben, wenn die Hemmung des Carriers für organ. Anionen so stark und dauerhaft ist, daß die Aufnahme des Cephaloridins in die Zellen des proximalen Tubulus fast vollständig verhindert wird (221,222). Junge Versuchstiere mit noch nicht ausgereiftem PAH-Anionen-Transport-System sind dementsprechend gegenüber Cephaloridin weniger empfindlich (218,242,244). Eine Vorbehandlung mit Phenobarbital führt bei Kaninchen zu einer verstärkten Akkumulation des Cephaloridins in den Zellen des proximalen Tubulus und damit zu einer größeren Nephrotoxozität (128).

Der eigentliche Mechanismus, durch den die Tubuluszellen durch hohe Cephaloridin-Konzentrationen geschädigt werden, ist damit aber noch nicht nachgewiesen. Es gibt Hinweise, daß eine Präzipitation oder Polymerisation der Cephaloridin-Moleküle in den Tubuluszellen oder im Tubuluslumen mit der Nephrotoxizität in Verbindung steht (33,34). Induktoren und Inhibitoren der mikrosomalen Monooxygenase verstärken bzw. vermindern die Nephrotoxizität von Cephaloridin (129). Demnach könnte eine Bioaktivierung des Cephaloridin-Moleküls durch mikrosomale Monooxygenasen bei dessen Nephrotoxizität eine Rolle spielen (129).

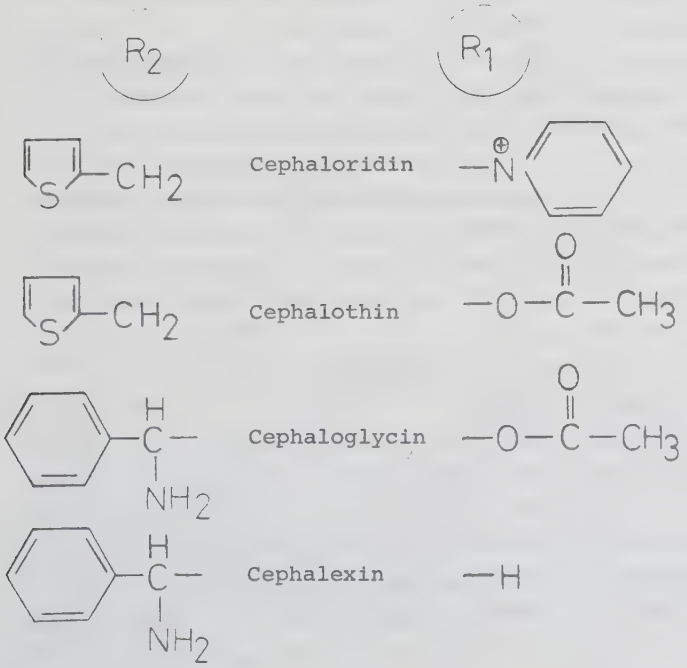
Bei Ratten und Kaninchen konnte in vivo und in vitro gezeigt werden, daß toxische Cephaloridin-Dosen die mitochondriale Respiration in den Zellen des proximalen Tubulus hemmen, insbesondere die ADP-abhängige Respiration von Succinat (223-225). Bei verschiedenen Cephaloridin-Dosen korreliert das Ausmaß der Toxizität mit dem Ausmaß der Hemmung des mitochondrialen Stoffwechsels (223). Die Hypothese der Mitochondrien-Schädigung als Ursache der Cephaloridin-Nephrotoxizität wird auch dadurch unterstützt, daß die mikroskopischen und elektronenmikroskop. Veränderungen nach toxischen Cephaloridin-Dosen den Veränderungen sehr ähneln, die nach ischämischen Schäden des proximalen Tubulus bei Ratten beschrieben wurden (229).

Unter Umständen spielt also die Hemmung des mitochondrialen Stoffwechsels bei den hohen Konzentrationen , die Cephaloridin

aufgrund des Sekretionsblocks in den Zellen des proximalen Tubulus erreicht, eine entscheidende Rolle für dessen Nephrotoxizität.
Versuche, die nephrotoxische Wirkung des Cephaloridins und des im Tierversuch etwa gleich stark nephrotoxisch wirkenden Cephaloglycin, einer bestimmten Struktur der Moleküle zuzuordnen, waren nicht erfolgreich. Grundstruktur der Cephalosporine ist der 7-Amino-Cephalosporansäure-Kern:



Modifikationen der Seitenkette R_2 an C_7 beeinflussen vorallem die antibakteriellen Eigenschaften, während Modifikationen der Seitenkette R_1 an C_3 vorallem die pharmakologischen Eigenschaften beeinflussen (8,37).



modifiziert nach TUNE (224)

Die Pyridin-Seitenkette R_1 des Cephaloridin-Moleküls mag zwar für dessen Anreicherung in den Zellen des proximalen Tubulus verantwortlich sein (224,225), doch konnte die eigentlich nephrotoxische Wirkung der Pyridin-Seitenkette experimentell nicht zugeordnet werden (34).
Einer anderen Hypothese zufolge sollte die nephrotoxische Wirkung des Cephaloridins von dem Thiophen-Seitenring R_2 ausgehen: Bei Mäusen und Ratten konnte gezeigt werden, daß Inhibitoren der Cytochrom P-450 Oxydase (Kobaltchlorid und Piperonylbutoxid) die Nephrotoxizität von Cephaloridin verringern (147). Daraus wurde der Schluß gezogen, daß die Cytochrom-P450 Oxydase in den Zellen des proximalen Tubulus aus dem Thiophen-Seitenring des Cephaloridins einen toxischen Metaboliten (ein Epoxyd) bildet (147). Gegen diese Hypothese spricht allerdings, daß Cephalothin den gleichen Thiophen-Seitenring R_2 besitzt und nahezu nicht nephrotoxisch ist (180,192,206,224). Außerdem ließen sich selbst mit hochempfindlichen Chromatographie-Methoden keine Metaboliten des Cephaloridins im Nierengewebe nachweisen (243). Wahrscheinlich verringern Kobaltchlorid und Piperonylbutoxid die Cephaloridin-Nephrotoxizität über eine Hemmung der Akkumulation in den Zellen des proximalen Tubulus (24).
Cephaloglycin zeigt im Tierversuch eine ähnlich starke Nephrotoxizität wie Cephaloridin (224). Bei der Cephaloglycin-Nephrotoxizität spielt allerdings eine Kumulation in den Zellen des proximalen Tubulus keine wesentliche Rolle (224). Auch beim Cephaloglycin kann man die Nephrotoxizität schwerlich einer Seitenkette zuordnen, denn es hat die Seitenkette R_2 mit dem nahezu nicht toxischen Cephalexin und die Seitenkette R_1 mit dem nahezu nicht toxischen Cephalothin gemeinsam (180,192,206,224).

Cephaloridin in Kombination mit anderen Medikamenten:

a) Cephaloridin und Furosemid

Bei Kaninchen und Ratten konnte eine Verstärkung der Cephaloridin-Nephrotoxizität durch Furosemid nachgewiesen werden (77,106,131,132,134,161). Als Ursache hierfür wird angenommen, daß Furosemid die renale Ausscheidung von Cephaloridin hemmt und dadurch - wie experimentell nachgewiesen wurde - die Serumkonzentrationen von Cephaloridin bei zusätzlicher Furosemid-Applikation auf bis zu 5 fache Werte ansteigen (104).

Auch beim Menschen kann Furosemid die Cephaloridin-Clearance vermindern und die Serumkonzentrationen um ca. 100% erhöhen (175,216). Für die Verminderung der renalen Cephaloridin-Ausscheidung durch Furosemid wurden ursächlich zwei Mechanismen angenommen (106):

1) Eine Verlangsamung der renalen Cephaloridin-Ausscheidung durch die negative Bilanz der Körperflüssigkeit nach der starken Diurese (106).

2) Eine kompetitive Hemmung der Cephaloridin-Ausscheidung durch Furosemid, zumal Furosemid als organ. Säure wie Cephaloridin durch das PAH-Anionen-Transport-System transportiert wird (106).

Für den ersten Mechanismus spricht, daß Furosemid als stärkeres Diuretikum die Nephrotoxizität des Cephaloridins mehr verstärkt als das schwächere Diuretikum Hydrochlorothiazid (106). Auch der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Furosemid-Applikation und der Ausprägung der Verminderung der Cephaloridin-Clearance spricht für den ersten Mechanismus: Bei gesunden Probanden führte eine Furosemid-Applikation 3 h vor der Cephaloridin-Applikation zu einer stärkeren Verminderung der Cephaloridin-Clearance und zu stärkeren Anstiegen der Serum-Konzentrationen als bei gleichzeitiger Gabe (126).

Für den zweiten Mechanismus spricht, daß Furosemid und Hydrochlorothiazid - beides organ. Säuren - die renale Cephaloridin-Ausscheidung hemmen, während DS-511 - ein ebenfalls starkes Diuretikum, aber ein basisches Molekül - nur einen äußerst geringen Einfluß auf die renale Cephaloridin-Ausscheidung hat (106). Der zweite von Inada (106) aufgeführte Mechanismus erscheint jedoch nicht unbedingt einleuchtend, denn Cephaloridin wird nicht durch tubuläre Sekretion sondern durch glomeruläre Filtration ausgeschieden (8) und eine kompetitive Hemmung des PAH-Anionen-Transport-Systems führt nach Tune u. a. (53,218-222) zu einer Verminderung der Akkumulation von Cephaloridin in den Zellen des proximalen Tubulus und damit zu einer Verringerung der Nephrotoxizität.

Andere Untersuchungen legen den Schluß nahe, daß die durch Furosemid erhöhte Reninausschüttung bei der Verstärkung der Cephaloridin-Nephrotoxizität eine wesentliche Rolle spielen könnte (131).

b) Cephaloridin und Aminoglykoside
Während die Angaben für andere potentiell nephrotoxische Cephalosporine widersprüchlich sind (z.B. für Cephaloglycin, Cefaclor und Cefazolin), konnte für Cephaloridin und Aminoglykoside bei Kaninchen und Ratten keine additive Nephrotoxizität nachgewiesen werden (18,23,62). Bei der isolierten, perfundierten Rattenniere ist der nephrotoxische Effekt von Gentamycin alleine größer als der von Gentamycin und Cephaloridin in Kombination (189). Für die Rattenniere konnte in vitro gezeigt werden, daß Gentamycin den aktiven Transport von Cephaloridin in die Zellen des proximalen Tubulus und damit dessen Akkumulation hemmt (167,168), was einen protektiven Effekt möglich erscheinen läßt.
Außerdem führt Cephaloridin zu einer Stabilisierung lysosomaler Membranen des proximalen Tubulus (174), so daß Cephaloridin evtl. einen protektiven Effekt für die Aminoglykosid-Nephrotoxizität haben könnte.
Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen von Tiereversuchen sprechen zahlreiche Fallbeschreibungen für eine additive Nephrotoxizität von Cephaloridin und Aminoglykosiden (vorallem Gentamycin) beim Menschen (69-71,178).

c) Cephaloridin und andere ß-Lactam-Antibiotika
Weniger oder nicht nephrotoxische ß-Lactam-Antibiotika (z.B. Cephalothin, Cefazolin, Cephalexin, Benzylpenicillin, Ampicillin) können, wenn sie gleichzeitig oder 30 min. zuvor appliziert werden, die Nephrotoxizität von Cephaloridin aufheben oder zumindest abschwächen, ohne die Akkumulation von Cephaloridin in den Zellen des proximalen Tubulus zu beeinflussen (226). Als Ursache wird eine kompetitive Hemmung an den Rezeptoren, die die Cephaloridin-Wirkung an den Mitochondrien des proximalen Tubulus vermitteln, diskutiert (225,226).

3.2. CEFOPERAZON

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Ratten, Mäusen, Hunden und Affen zeigten, daß Cefoperazon eine Substanz sehr geringer Toxizität ist (38,247-253).
Eine einzelne Dosis von 1000 mg/kg Cefoperazon führte bei Ratten weder zu einer Einschränkung der Nierenfunktion noch zu histolog.

Zeichen einer Nierenschädigung (253). Subakute Toxizitätsuntersuchungen bei Ratten führten ab einer Dosierung von 2 g/kg für 6 Monate zu einer Degeneration der Epithelien des proximalen Tubulus (248). Ähnliche Veränderungen mit epithelialer Degeneration und hyalinen Tröpfchen in den proximalen Tubuli zeigten sich bei Hunden ab einer Dosierung von 2 g/kg für 35 Tage (249). Bei Untersuchungen zur subakuten Toxizität bei Affen konnten bei den applizierten Dosen (100 - 400 mg/kg für 30 Tage i.m.) auch elektronenmikroskopisch keine Zeichen einer Nierenschädigung festgestellt werden (250).
Eine Kombination von 250 oder 1000 mg/kg Cefoperazon mit 50 mg/kg Furosemid plus 4 ml/kg Glycerol führte bei Ratten zu einem Anstieg von Serum-Kreatinin und zu einer vermehrten Ausscheidung von Lysozym im Harn nach 5 - 24 h (253). Das Ausmaß der Schäden an den proximalen Tubuli war dabei von der Cefoperazon-Dosis innerhalb der Kombination abhängig und war etwas geringer als bei vergleichenden Untersuchungen mit Cephalothin und Cefazolin (253).

Eingehende Untersuchungen zur Frage einer eventuellen Nephrotoxitität von Cefoperazon beim Menschen liegen bisher nicht vor. Zwar wurden in klinischen Untersuchungen tausende von Patienten mit Cefoperazon behandelt, doch dienten zur Beurteilung der Nierenverträglichkeit nur die üblichen Nierenfunktionsparameter wie Serum-Harnstoff, Serum-Kreatinin und teilweise noch die Kreatinin-Clearance (16,38,82,87,108,113,130,133,142, 227,236). Von mit diesen Parametern erfassbaren, offensichtlich durch Cefoperazon bedingten Nierenschädigungen wurde in diesen Publikationen nicht berichtet.

3.3. FOSFOMYCIN

Fosfomycin erwies sich in Tierversuchen bei Ratten und Kaninchen als eine nahezu nicht toxische Substanz (30,121-124,173, 230,231). Bei Untersuchungen zur akuten (121,122), subakuten (123) und chronischen Toxizität (124) zeigten Ratten bis einschließlich einer Dosierung von 1000 mg/kg für 182 Tage keine histologischen Zeichen einer Nephrotoxizität von Fosfomycin. In ähnlich hohen Dosierungen konnten auch bei Mäusen (122), Kaninchen (123) und Hunden (124) keine nephrotoxischen Wirkungen von Fosfomycin histologisch nachgewiesen werden.

Eingehende Untersuchungen verschiedener Dosen Fosfomycin auf die Rattenniere erbrachten folgende Ergebnisse (230,231): Dosen bis zu 500 mg/kg für 8 Tage hatten keinen Effekt auf das histologische Bild der Niere incl. ultrastruktureller Untersuchungen, führten zu keinen Veränderungen von Serum-Harnstoff und -Kreatinin und beeinflußten nicht den Gehalt der Nierenrinde an Alanin-Aminopeptidase, N-Acetyl-ßD-Glucosaminidase, α-Galaktosidase und Sphingomyelinase. Bei einer Dosierung von 1000 mg/kg für 8 Tage traten geringgradige Erhöhungen des Serum-Kreatinins auf und der Gehalt der Niere an untersuchten Enzymen nahm ab. Ultrastrukturelle Untersuchungen der Nieren zeigten allerdings keine Veränderungen.

Neben dem Fehlen eines nephrotoxischen Potentials wurden von einigen Autoren in Tierversuchen Wirkungen des Fosfomycins festgestellt, die einen protektiven Effekt gegenüber anderen, potentiell nephrotoxischen Substanzen möglich erscheinen lassen (21,22,28,29,162,163):

1) Fosfomycin hat einen stabilisierenden Effekt auf lysosomale Membranen (162,163).

2) Bei Zugabe von Fosfomycin zu isolierten Mitochondrien aus Rattennieren wird Fosfomycin kompetitiv durch Substrat-Carrier in die Mitochondrien aufgenommen, wirkt dort als Substrat der Atmungskette und aktiviert wahrscheinlich die endogene Metabolisierung von Lipiden (21,22).

3) Fosfomycin erhöht in Mastzellen von Ratten die Konzentration an cAMP und hemmt dadurch die Degranulation der Mastzellen mit Freisetzung von Histamin durch Substanzen, die den Gehalt an cAMP verringern (28,29,202).

Untersuchungen zur Frage des nephrotoxischen Potentials von Fosfomycin-Aminoglykosid-Kombinationen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Es wurde sowohl ein protektiver Effekt (30,173), als auch ein indifferenter Effekt (230,231) von Fosfomycin auf die Aminoglykosid-Nephrotoxizität beobachtet.

Eingehende Untersuchungen zur Nierenverträglichkeit hoher Fosfomycin-Dosen beim Menschen liegen bisher nicht vor. Bei den klinischen Untersuchungen zu Fosfomycin (5,20,60,65,73,76, 90,127,135,140,148,166,169,176,181,183,193,209,212,217,239)

dienten Nierenfunktionsparameter wie Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff zur Kontrolle der Nierenverträglichkeit. Auf Fosfomycin zurückführbare Nierenschädigungen wurden dabei nicht beschrieben.

4. MERKMALE DER DL-ALANIN-AMINOPEPTIDASE

Bei Säugetiernieren konnte gezeigt werden, daß die alkalische Phosphatase (AP) (31,107) und die Leucin-Aminopeptidase (31, 116,170) Leitenzyme der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus der Niere sind. Während die alkalische Phosphatase in der Grundmembran fest verankert ist, ist die Leucin-Aminopeptidase in Form von gestielten, kugelförmigen Gebilden oberflächlich auf der Grundmembran lokalisiert (116).
Die Arbeitsgruppe MONDORF isolierte aus menschlichen Nierenrindenhomogenisaten mit Hilfe von Differentialzentrifugation und nachfolgender Auftrennung im Saccharosedichtegradienten eine Plasmamembranfraktion (149). Anhand des hohen Gehalts dieser Plasmamembranfraktion an alkalischer Phosphatase und einer Aminopeptidase wurde diese Fraktion dem Bürstensaum des proximalen Tubulus zugeordnet (149). Elektronenmikroskopische Aufnahmen konnten einen hohen Gehalt dieser Plasmamembranfraktion an Bürstensaummembranfragmenten und Mikrovilli nachweisen (194).
Die membrangebundene Aminopeptidase erwies sich als überwiegend alaninspezifisch (die Spezifität gegenüber Glycin-, Leucin- und L-Alanin-p-nitranilid verhielt sich wie 1 : 5 : 7) und wurde als dl-Alanin-Aminopeptidase (AAP) bezeichnet (149). Während sich die AAP durch eine Behandlung mit der Protease Papain (und ebenso durch Bromelain und Chymopapain (199)) von der Membran löste, blieb die AP auch nach Papain-Behandlung membrangebunden (194). Daraus wurde geschlossen, daß sich die AAP beim Menschen - ähnlich wie bei Ratten und Kaninchen (116) - auf der Oberfläche der Bürstensaummembran befindet, während die AP tiefer in der Membranstruktur integriert ist (194).

Neuere Untersuchungen der Ultrastruktur der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus der menschlichen Niere zeigen, daß die AAP Bestandteil 5 nm großer, kugelförmiger Partikel ist, die mit der Matrix der Plasmamembran durch 7 - 8 nm lange Protein-"Stiele" verbunden sind (199).
Durch Immunisierungen von Kaninchen mit der die AAP enthaltenden Plasmamembranfraktion wurden Antiseren erhalten, mit denen menschliche Nierenschnitte untersucht wurden. Dabei zeigte sich eine spezifische, vorwiegend luminale Fluoreszenz im Bereich des proximalen Tubulus, Glomerula und Endothelien zeigten keine Fluoreszenz (149,194). Spätere Untersuchungen mit Concanavalin-A-Affinitätschromatographie, Polyacrylamid-Disk-Elektrophorese und Immunelektrophorese zeigten, daß die AAP das wesentliche Glykoprotein und Antigen der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus ist (194,199).
Die AAP läßt sich nicht nur durch Papainabdauung von der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus isolieren, sondern auch im Harn nachweisen. Obwohl das Molekulargewicht der AAP im Harn (156000) niedriger ist als das Molekulargewicht der von der Bürstensaummembran künstlich isolierten AAP (240000), sind beide immunologisch völlig identisch (149,194,200).
Proteine können ab einem Molekulargewicht von ca. 70.000 die Filter der Glomerula normalerweise nicht mehr passieren. Auch die durch Mikropunktion im Filtrat nachgewiesenen minimalem Mengen kleinmolekularer Plasmaproteine (177,228) haben Molekulargewichte, die deutlich unter dem der AAP liegen. Demnach ist eine glomeruläre Filtration der AAP unter normalen Bedingungen nicht anzunehmen.
Die AAP kann im Harn sowohl kinetisch als auch mit Hilfe eines spezifischen Anti-Enzym-Antikörpers quantitativ nachgewiesen werden (151,153,196,200). Zwischen den Ergebnissen der enzymatischen und immunologischen Bestimmungen der AAP im Harn besteht normalerweise eine hohe Korrelation von r = 0,88 - 0,98 (200).

Die Frage der Funktion der AAP an der Bürstensaummembran ist noch unklar. Es wäre denkbar, daß die AAP verschiedene, glomerulär filtrierte Peptide (z.B. Insulin, Glucagon, Angiotensin I, II etc.) inaktiviert (199).

Die normale AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn liegt bei Männern höher als bei Frauen (41,43,120,136,146,153,190). Bei gesunden männl. Probanden betrug die physiologische AAP-Aktivität im 24-h-Harn 2302 ± 931 mU und bei gesunden weibl. Probanden 1490 ± 530 mU (160,201). Die Häufigkeitsverteilung der AAP-Aktivitäten im 24-h-Harn folgt einer Normalverteilung (144) oder evtl. einer logarithmischen Verteilung (160). Unter normalen Bedingungen überschreitet die AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn bei Männern nicht 6000 mU und bei Frauen nicht 3700 mU (160). Geschlechtsunterschiede der AAP-Aktivitäten im Harn konnten bei Kindern nicht festgestellt werden (11). Dies könnte darauf hindeuten, daß die Produktion der AAP von der Wirkung der Geschlechtshormone abhängig ist, wie es für einige andere Enzyme der Niere offensichtlich der Fall ist (59).
Die AAP-Aktivität im Harn zeigt bei gesunden Erwachsenen keine oder nur eine sehr geringe Abhängigkeit vom Alter (160). Die von anderen Autoren gefundene geringe Zunahme der AAP-Ausscheidung im Harn im Alter könnte durch das häufigere Auftreten pathologischer Werte als Zeichen der Multimorbidität im Alter gedeutet werden (43).
Die AAP-Aktivitäten im Harn zeigen intraindividuell und im Kollektiv eine hohe Konstanz und kleine Streuung in den Schwankungen von Tag zu Tag (42,153).
Die Aktivität der AAP im Harn zeigt eine starke Diureseabhängigkeit (42,153). Im Volhardschen Wasser- und Konzentrationsversuch zeigte sich eine hyperbolische Beziehung zwischen Diurese und AAP-Efflux (42). Da die Regressionsfunktion der Kreatininausscheidung zum Harnminutenvolumen unter physiologischen Bedingungen ebenfalls eine Hyperbel darstellt, wurde vorgeschlagen (42), den Einfluß verschiedener Diuresezustände durch Bezug der AAP-Ausscheidung auf das Harnkreatinin auszugleichen. Ein solcher Bezug der AAP-Ausscheidung wäre jedoch nur unter physiologischen Bedingungen sinnvoll.
Die AAP-Ausscheidung im Harn folgt wahrscheinlich einem circadianen Rhythmus mit einer geringeren Ausscheidung während der Nacht (160).

Ein Anstieg der AAP-Konzentration im Harn zeigt einen entzündlichen oder toxischen Schaden der Zellen des proximalen Tubulus an (41,45,150-160,201) und korreliert mit den histologischen Veränderungen (93,233,234).
Entzündliche Nierenerkrankungen führen in Abhängigkeit der Beteiligung des proximalen Tubulus zu unterschiedlich starken AAP-Ausscheidungen im Harn (152,200). Die AAP-Ausscheidung im Harn ist prinzipiell bei akuten Glomerulonephritiden höher als bei akuten Pyelonephritiden und ist allgemein bei akuten Krankheiten höher als bei chronischen (125,152,182,200).
Eine Korrelation zwischen Proteinurie, Bakteriurie und AAP-Ausscheidung konnte bei entzündlichen Nierenerkrankungen nicht festgestellt werden (11,152).
Nach akuter tubulärer Nekrose und toxischen Schäden der tubulären Membranen treten die höchsten AAP-Aktivitäten im Harn auf (11,27,63,103,120,136,145,150,182). Dabei reagiert die bereits vorgeschädigte Niere auf die gleiche Noxe mit einer höheren AAP-Ausscheidung im Harn als das vorher gesunde Organ (11,27,45,103,136,182).
Hohe AAP-Aktivitäten im Harn finden sich nach Nierentransplantationen während der Abstoßungsreaktion (136,150,198), bei ikterischen Patienten (27,120,143), Patienten mit Diabetes mellitus (157), Tumorpatienten (11,136,143) und nach langdauernden Operationen (200). Unter Zytostatika-Therapie kommt es zu sehr großen AAP-Ausscheidungen im Harn mit Aktivitäten bis zu 40.000 mU/24h (151,152,157). Dabei zeigte sich, daß die Nierenschäden besonders groß sind, wenn die erhöhte AAP-Ausscheidung nach der Applikation nur langsam wieder abfällt (157).

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ausscheidung der AAP im Harn ein sehr sensibler Parameter für toxische Medikamentenwirkungen auf den proximalen Tubulus der Niere ist (18,45,149-160,194-201). Während die häufig zum Nachweis einer Nephrotoxizität herangezogenen Anstiege von Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bzw. der Abfall der Kreatinin-Clearance erst recht spät ansprechen (nämlich dann, wenn die Niere den aufgetretenen Schaden nicht mehr funktionell kompensieren kann), ist ein Anstieg der AAP-Aktivität im Harn bereits in der

kreatininblinden Phase nachweisbar (136,153). Die Messung der AAP-Ausscheidung im Harn ermöglicht damit auch den Nachweis voll reversibler und funktionell kompensierter Nierenschäden (153-160).
Verglichen mit anderen, für den proximalen Tubulus spezifischen Enzymen, scheint die Ausscheidung der AAP im Harn der Parameter zu sein, der frühe strukturelle Schäden des proximalen Tubulus mit der größten Reliabilität und Validität nachweist (41,45,151-160,200,201,254).

Bei Untersuchungen an gesunden, informierten Probanden konnte bei zahlreichen CEPHALOSPORINEN (Cefamandole 6 g/Tag, Cefazedon 6 g/Tag, Cefazolin 6 g/Tag, Cefotaxim 6 g/Tag, Cefotiam 6 g/Tag, Cefoxitin 6 g/Tag, Cefradin 6 g/Tag, Ceftriaxon 3 g/Tag, Cefsulodin 6 g/Tag, Ceftazidine 6 g/Tag, Cephalothin 6 g/Tag, Moxalactam 4 g/Tag) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen kein Anstieg der AAP im Harn nachgewiesen werden (154-160).
Bei Cephacetril (8 g/Tag) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen kam es bei einem Teil der Probanden zu deutlichen Anstiegen der AAP-Aktivitäten im Harn, die höchste gemessene Aktivität betrug 7126 mU/24h (154). Im Tagesprofil zeigte sich die höchste Ausscheidung in den ersten 2 h nach der Cephacetril-Applikation, nach 6 h hatte sich die Ausscheidung wieder weitgehend normalisiert (154). Auf 24 h bezogen trat das Maximum der Enzymurie am 2. Tag der Applikation auf (154). Am ersten Tag nach der Applikation hatten sich die Werte wieder normalisiert (154). Die Nierenfunktionsparameter blieben im Normalbereich (154). Ein anderer Teil der Probanden zeigte keine Veränderungen der AAP-Auscheidung nach Cephacetril-Applikation (154). Es wurde deshalb eine Responder-Gruppe (9 Probanden) von einer Non-Responder-Gruppe (6 Probanden) unterschieden (154).

Auch bei der Untersuchung zahlreicher AMINOGLYKOSIDE (Amikazin, Dibekazin, Gentamycin, Netilmicin, Ribostamicin, Sisomicin, Tobramycin, UK 18-892 und UK 31-214) in klinisch relevanten Dosierungen bei gesunden Probanden erwies sich die Ausscheidung der AAP im Harn als ein sehr sensibler Parameter (153,157). Die Applikation der Aminoglykoside an 3 aufeinanderfolgenden Tagen führte zu einem kumulativen Anstieg der AAP-Elimination.

Die höchsten Werte der AAP-Aktivität im 24-h-Harn bewegten sich bei den meisten Aminoglykosiden in einer Größenordnung von 10.000 mU/24h und traten am 3. Tag der Applikation und vorallem am 1. oder 2. Tag nach den Applikationen auf (153, 157,160). Die Nierenfunktionsparameter bewegten sich auch bei diesen Untersuchungen immer im Normalbereich (153,157).
Auch bei Aminoglykosiden zeigten sich große Unterschiede in den individuellen Reaktionen der Probanden (153,157).
Eine Unterscheidung in Responder und Non-Responder ist allerdings nicht möglich, man kann lediglich High-Responder und Low-Responder unterscheiden (153,157,160).
Die hohe quantitative Aussagekraft der AAP-Elimination im Harn zeigte sich auch bei der Applikation von Netilmicin und Tobramycin in verschiedenen Dosierungen: 6 mg/kg pro Tag führten zu etwa doppelt so hohen Enzymurien wie 3 mg/kg pro Tag (153,157,159).
Ein Aufteilen der täglichen Gesamtdosis in zwei Dosen, die morgens und nachmittags verabreicht wurden, führte bei Aminoglykosiden zu wesentlich stärkeren AAP-Ausscheidungen im Harn als die einmalige Gabe der gesamten Dosis morgens (159). Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit dem Nachweis einer geringeren Nephrotoxizität der Aminoglykoside bei Hunden, wenn die gesamte tägliche Dosis auf einmal verabreicht wird (186).

5. M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

5.1. PROBANDEN

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen, gesunden, männl. Probanden im Alter zwischen 19 und 41 Jahren durchgeführt. Vor den Antibiotika-Applikationen wurden bei den Probanden Seru-Harnstoff, Serum-Kreatinin und die endogene Kreatinin-Clearance bestimmt. Die Serum-Harnstoff-Konzentration durfte nicht höher sein als 50 mg/dl (8,3 mmol/l), die Serum-Kreatinin-Konzentration nicht höher als 1,2 mg/dl (106,1 umol/l). Die endogene Kreatinin-Clearance durfte 70 ml/min. pro 1,73 m^2 nicht unterschreiten. Die Untersuchungen des Harns

auf Eiweiß waren wiederholt negativ und die Blutdruckwerte lagen im Normalbereich.
Die Probanden wurden vor Beginn der Untersuchungen ausführlich über Art und Wirkungsweise der Präparate sowie über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Die Probanden erklärten schriftlich, daß sie

1) in den letzten 14 Tagen vor der Untersuchung keine anderen Medikamente eingenommen hatten bzw. an einer ähnlichen Studie als Proband beteiligt waren,
2) keine bekannte Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie hatten (dies bezieht sich nicht auf die Probanden der Fosfomycin-Untersuchung),
3) keine Anamnese einer Leber-,Nieren-, Herz-, Lungen- oder hämatologischen Erkrankung hatten,
4) sich bei Beginn der Untersuchung gesund fühlten.

Von allen Probanden lag vor Untersuchungsbeginn eine schriftliche Einverständniserklärung vor. Auch während des Versuchs durften keine anderen Medikamente eingenommen werden und die tägliche Trinkmenge sollte zwischen 1 und 2 l betragen.

Größe, Alter und Gewicht der Cephaloridin-Probanden sind in Tab. 2, der Cefoperazon-Probanden in Tab. 21 und der Fosfomycin-Probanden in Tab. 37 angegeben.

5.2. SAMMELN UND VERARBEITEN DER HARNPROBEN

Alle Harnportionen wurden in Polyäthylengefäßen gesammelt, denen zuvor eine Spatelspitze Natriumacid (NaN_3; Nr. 6688, Fa. E. Merck, 6100 Darmstadt) zur Unterdrückung des Bakterienwachstums zugesetzt worden war. Die Probanden wurden angehalten, den gesammelten Harn möglichst im Kühlschrank (bei +4°C) aufzubewahren.Die gesammelten Harnportionen wurden spätestens 12 h nach Beendigung der Sammelperiode weiterverarbeitet: Jede Harnportion wurde gründlich gemischt und es wurde das Volumen bestimmt. Ca. 5 ml wurden zur Bestimmung des Kreatinins entnommen. Der Harn wurde mit N-Multistix (ames 2829, Fa. Miles, 6000 Ffm 71) auf Eiweiß, Glucose, Ketone, Bilirubin, Blut, Nitrit, Urobilinogen, pH-Wert und mit Cytur-Test (Boehringer

Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31) auf Leukozyten untersucht. Ca. 30 ml jeder Harnprobe wurden gefiltert (selecta Faltenfilter 2049 1/2, Fa. Schleicher u. Schüll, 3354 Dassel). Ca. 2 ml Harn wurden zur sofortigen enzymatischen Bestimmung der dl-Alanin-Aminopeptidase entnommen. Von dem verbleibenden Volumen wurden 20 ml in Minicon TM B-Konzentratoren (Fa. Amicon GmbH, 5810 Witten) auf genau 1/25 des Volumens einkonzentriert. Die Konzentrate wurden in 2 ml Eppendorf-Gefäßen (Fa. Netheler u. Hinz GmbH, 2000 Hamburg 63) bei + 4°C zum späteren immunologischen Nachweis der AAP aufbewahrt.

5.3. KINETISCHE BESTIMMUNG DER AAP-AKTIVITÄT

Die AAP wurde kinetisch im Nativharn bestimmt. Grundlage der kinetischen Bestimmung der AAP-Aktivität ist die Reaktion:

L-Alanin-4-nitroanilid + H_2O $\xrightarrow{AAP}$ p-Nitroanilin + L-Alanin

Das bei dieser enzymatischen Hydrolyse entstehende Chromogen p-Nitroanilin kann durch Messung der Extinktionszunahme bei 405 nm bestimmt werden.
Als Substrat diente eine $1{,}66 \times 10^{-2}$ molare Lösung von L-Alanin-4-nitroanilid-hydrochlorid. Zur Herstellung dieser Lösung wurden 204 mg der Substanz (Merck Nr. 1014; MG: 245,67) mit 50 ml H_2O dest. gelöst.
Als Puffer diente 0,1 molarer Phosphatpuffer pH 7,6. Zur Herstellung dieses Puffers wurden 0,1 molare Lösungen von Na_2HPO_4 und KH_2PO_4 separat hergestellt, gemischt und am pH-Meter auf pH 7,6 eingestellt.
Zur Messung wurden 0,2 ml Substrat und 1,6 ml Puffer in eine Einmal-Plastikküvette (Schichtdicke 1 cm) pipettiert und im Photometer (Eppendorf 1100 M, Fa. Netheler u. Hinz GmbH, 2000 Hamburg 63) 5 min. bei 25°C inkubiert. Dann wurden 0,4 ml der auf die AAP-Aktivität zu untersuchenden Probe (Nativharn) einpipettiert und mit einem Glasstäbchen schnell durchmischt. Auf dem Photometer wurde die Extinktion auf 0,100 eingestellt und die Zeit für eine Extinktionsänderung von delta E = 0,100 bei 25°C und 405 nm gemessen.

Die enzymatische Aktivität in mU/ml kann nach folgender Gleichung errechnet werden:

$$\text{Aktivität} = \frac{0{,}1 \times 60 \times V_e}{t \times a \times d \times V_p} \quad [\text{mU/ml}]$$

mit V_e = Endvolumen des Reaktionsansatzes = 2 [ml]
t = gemessene Zeit für delta E = 0,100 [sec.]
a = molarer Extinktionskoeffizient des entstandenen Chromogens = $9{,}620 \times 10^3$ [cm^2/Mol]
d = Schichtdicke der Küvette = 1 [cm]
V_p = Probevolumen = 0,2 [ml]

Bei dieser Gleichung wird vorausgesetzt, daß es sich um eine Reaktion O. Ordnung handelt. Da man einen zeitlinearen Reaktionsverlauf bei sehr hohen Enzymaktivitäten nicht mehr mit Sicherheit annehmen kann, muß man bei sehr hohen Enzymaktivitäten ein kleineres Probevolumen einsetzen und dies bei der Rechnung entsprechend berücksichtigen. Im Bereich der bei den hier beschriebenen Untersuchungen gemessenen Enzymaktivitäten war dies jedoch nicht notwendig.
Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Wenn die Abweichung der zwei Messungen mehr als 5% betrug, wurde noch eine dritte Messung durchgeführt. In die Auswertung gingen die Mittelwerte ein.

5.4. IMMUNOLOGISCHER NACHWEIS DER AAP

Der immunologische Nachweis in Harnkonzentraten (25 fach konz.) erfolgte durch die Reaktion mit einem spezifischen, gegen die Plasmamembranfraktion menschlicher Nierentubuli gerichteten Antikörper (Ziegen Anti-Plasmamembran-Antiserum, 1 : 10 verd., von Prof. Pfleiderer, Stuttgart).
Da gezeigt wurde, daß die AAP das wesentliche Antigen der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus ist (194,199), kann davon ausgegangen werden, daß das gegen die Plasmamembranfraktion menschlicher Nierentubuli gerichtete Antiserum mit der AAP reagiert.

Zum Nachweis diente das Überwanderungselektrophoresesystem Rapidophor I (Immuno Diagnostika GmbH, 6900 Heidelberg 1).

Die Agarmediumträger waren in Einmalpackungen verpackt und wurden bei + 4°C aufbewahrt. In die mit Nummern versehene Lochreihe wurden je 15 µl Antiserum einpipettiert. In die unbeschriftete Lochreihe wurden je 15 µl der zu untersuchenden Harnkonzentrate bzw. zur positiven Kontrolle ein Kontrollantigen einpipettiert. Als Kontrollantigen diente eine durch Papain von der Plasmamembranfraktion menschlicher Nierenrindenhomogenisate abgedaute AAP, die durch eine Concanavalin-A-Affinitätschromatographie (die AAP erscheint hierbei im Desorbat) weiter gereinigt worden war. Dieses Kontrollantigen stammte ebenfalls von Prof. Pfleiderer, Stuttgart, und wurde in 0,15%iger Lösung verwendet. Um die Diffusion vor Beginn der Elektrophorese möglichst gering zu halten, erfolgte der Pipettierungsvorgang möglichst schnell. Danach wurden in jede Elektrophoresekammer 25 ml Kammerpuffer eingefüllt. Die Elektrophorese erfolgte durch Anschluß an das Elektrophoresegerät Rapidophor I bei Raumtemperatur für 30 min. Im elektrischen Feld bewegen sich dabei die Antikörper zur Kathode und die Antigene zur Anode. Beim Zusammentreffen entstehen spezifische Präzipitationslinien.
Die Agarmediumträger wurden nach Ablauf der Elektrophorese für 2 Tage in 0,9%iger NaCl-Lösung und anschließend für 2 h in aqua dest. gewaschen. Danach wurden sie vorsichtig mit Filterpapier bedeckt und 3 Tage bei Raumtemperatur getrocknet. Anschließend wurden die Filterpapiere nach anfeuchten mit

aqua dest. vorsichtig gelöst und die Agarmediumträger der Färbebehandlung unterzogen.
Spezifische AAP-Färbung:
Zu 20 ml 0,1 m Phosphatpuffer pH 7,6 wurden 2 ml 0,02 m KCN-Lösung zugegeben und im Wasserbad auf 37°C erwärmt. 24 mg DL-α- Alanin-ß-naphtylamid (Nr. 11530, Fa. Serva Feinbiochemica GmbH, 6900 Heidelberg) wurden mit 2 ml Methanol und 30 mg Fast-Blue-B-salt (Nr. 21270, Fa. Serva) wurden mit 2 ml aqua dest. gelöst. Die beiden letztgenannten Lösungen wurden gleichzeitig in die Lösung aus KCN-Lösung und Phosphatpuffer gegeben und kurz geschüttelt. Mit der entstandenen Lösung wurden die Agarmediumträger sogleich überschichtet und für 30 min. bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Agarmediumträger 3 h in 0,1 m Phosphatpuffer pH 7,6 und 3 h in aqua dest. gewaschen und sodann bei Raumtemperatur getrocknet. Die Immunpräzipitate stellten sich als leuchtend rote Banden dar.

5.5. ULTRAZENTRIFUGATION ZUM NACHWEIS VON MEMBRANFRAGMENTEN

Nativharnproben wurden gefiltert (selecta Faltenfilter 2049 $^{1}/_{2}$, Fa. Schleicher u. Schüll, 3354 Dassel). Dann wurden je 8 ml 1 h bei 100.000 g und 4°C in einem Festwinkel-Rotor zentrifugiert (Automatische präparative Ultrazentrifuge (Hitachi 65P) WKF Forschungsgeräte GmbH, 6101 Modautal 3/Darmstadt).
Die Ultrazentrifuge lief ohne Bremse aus.
Der Überstand wurde möglichst vollständig dekantiert. Das Sediment wurde jeweils in 1,5 ml 0,1 m Phosphatpuffer pH 7,6 aufgenommen. Sowohl im Überstand als auch in dem in Phosphatpuffer aufgenommenen Sediment wurde sogleich die Aktivität der AAP kinetisch bestimmt. Der Vergleich der AAP-Aktivitäten im Überstand und Sediment mit den vor der Ultrazentrifugation im Nativharn bestimmten AAP-Aktivitäten erlaubt eine Aussage, in welchem Maß Bürstensaum-Membranfragmente in der untersuchten Harnprobe vorhanden waren: Durch die Ultrazentrifugation für 1 h bei 100.000 g sedimentieren vorhandene Membranfragmente. Da die AAP ein Leitenzym des prox. Tubulus ist (149,154), kann die AAP-Aktivität im Sediment als Maß für das Vorhandensein

von Fragmenten der Bürstensaummembran des prox. Tubulus gelten. Die im Überstand gemessene AAP-Aktivität ist ein Maß für das Vorhandensein frei gelöster AAP, die bei einem Molekulargewicht von 156.000 bei einer Ultrazentrifugation des Harns mit 100.000 g für 1 h sicher nicht sedimentiert.

6. P R O T O K O L L

6.1. CEPHALORIDIN

Die Literatur legte den Schluß nahe, daß Cephaloridin-Dosen >4 g/Tag unter Umständen zu schwerwiegenden Nierenschäden führen können. Die bisherigen Untersuchungen beim Menschen benutzten in der Regel die relativ unempfindlichen Parameter Serum-Harnstoff, Serum-Kreatinin und Kreatinin-Clearance, so daß leichte, reversible Nierenschäden bei Dosierungen <4 g/Tag nicht von vornherein auszuschließen waren. Um auch solche Effekte erfassen zu können und um kein Risiko für die Nierenfunktion der Probanden einzugehen, wurde bei der vorliegenden Untersuchung mit einer äußerst niedrigen Dosierung von 500 mg begonnen. Die Dosis wurde erhöht, nachdem bei den Niedrigdosierungen keinerlei Effekte an den proximalen Tubuli und der Nierenfunktion aufgetreten waren.

500 mg Cephaloridin (Probanden 1 - 5)

5 Probanden erhielten eine einmalige, 20 minütige Infusion von 500 mg Cephaloridin in 100 ml isotoner Natriumchloridlösung zu Beginn der 1. Stunde (7.00 Uhr) an Tag 1.
Der Harn wurde 2 Tage vorher (-2, -1) in 24-h-Portionen gesammelt. Am Tag der Applikation (1) wurden 2 mal 2-h-Portionen und eine 20-h-Portion gesammelt. An den folgenden 2 Tagen (2, 3) wurde der Harn wieder in 24-h-Portionen gesammelt.
Alle Harnproben wurden kinetisch auf ihre AAP-Aktivität und mit N-Multistix und Cytur-Test (siehe 5.2.) untersucht.
An den Tagen -2 und 3 wurde ein kleines Blutbild erstellt.
An den Tagen -2, 1 und 2 wurde die endogene Kreatinin-Clearance bestimmt und eine Serum-Vielfachanalyse durchgeführt.

1500 mg Cephaloridin (Probanden 6 - 10)

5 Probanden erhielten eine einmalige, 20 minütige Infusion von 1500 mg Cephaloridin in 100 ml isotoner Natriumchloridlösung zu Beginn der 1. Stunde an Tag 1. Mit Ausnahme der höheren Dosierung entsprach das Protokoll dem der Gruppe mit 500 mg Cephaloridin.

2 x 2000 mg Cephaloridin (Probanden 11 - 15)

5 Probanden erhielten an einem Tag 20 minütige Infusionen von 2000 mg Cephaloridin in 100 ml isotoner Natriumchloridlösung zu Beginn der 1. und 7. Stunde.
Der Harn wurde am Tag zuvor (-1) in einer 24-h-Portion gesammelt. Am Tag der Applikation (1) wurden 6 mal 2-h-Portionen und eine 12-h-Portion gesammelt. Am Tag nach der Applikation (2) wurde eine 24-h-Portion gesammelt. Bei allen Harnproben wurde die AAP kinetisch bestimmt und die Harnproben mit N-Multistix und Cytur-Test untersucht. Immunologisch wurden die Harnkonzentrate zweier, mit Zufallszahlen ausgewählter Probanden untersucht.
An den Tagen -1 und 2 wurden kleine Blutbilder erstellt.
An allen Tagen wurde die endogene Kreatinin-Clearance bestimmt und Serum-Vielfachanalysen durchgeführt.

2 x 2000 mg Cephaloridin an 3 Tagen (Proband 16)

Ein Proband erhielt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 20 minütige Infusionen von 2000 mg Cephaloridin in 100 ml isotoner Natriumchloridlösung zu Beginn der 1. und 9. Stunde. Der Harn wurde am Tag zuvor (-1) in einer 24-h-Portion gesammelt. An den Tagen der Applikationen (1, 2, 3) wurden je 7 mal 2-h-Portionen und eine 8-h-Portion gesammelt. An den 2 folgenden Tagen (4, 5) wurden 24-h-Portionen gesammelt. Prinzipiell wurde die AAP-Aktivität kinetisch ermittelt und der Harn mit N-Multistix und Cytur-Test untersucht. Außerdem wurden alle Harnproben immunologisch auf AAP und mittels Ultrazentrifugation auf Membranfragmente untersucht. An den Tagen -1 und 5 wurden kleine Blutbilder erstellt. Die endog. Kreatinin-Clearance und Serum-Vielfachanalysen wurden an allen Tagen durchgeführt.

6.2. CEFOPERAZON

10 Probanden erhielten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen 20 minütige Infusionen von 3 g Cefoperazon in 100 ml isotoner Natriumchloridlösung zu Beginn der Sammelperiode (7.00 Uhr) und 8 Stunden später. Der Harn wurde 2 Tage zuvor (-2, -1), an den Tagen der Applikationen (1, 2, 3) und 4 Tage danach (4, 5, 6, 7) in 24-h-Portionen gesammelt.
Bei allen Harnproben wurde kinetisch die AAP-Aktivität bestimmt, außerdem wurden alle Harnproben mit N-Multistix und Cytur-Test (siehe 5.2.) untersucht. Immunologische Nachweise der AAP in Harnkonzentraten wurden bei den Probanden 7 und 9 durchgeführt, außerdem wurden die Harnproben dieser Probanden mittels Ultrazentrifugation auf Membranfragmente untersucht. (Näheres zu den Probanden 7 und 9 siehe 7.3.2.)
An den Tagen -2 und 7 wurden bei allen Probanden kleine Blutbilder erstellt. An den Tagen -2, 1, 3 und 6 wurde die endog. Kreatinin-Clearance bestimmt und an diesen Tagen sowie an Tag 2 wurden Serum-Vielfachanalysen durchgeführt.

6.3. FOSFOMYCIN

6 Probanden erhielten an drei aufeinanderfolgenden Tagen 20 minütige Infusionen von 5 g Fosfomycin in 100 ml Wasser für Injektionszwecke zu Beginn der 1. (7.00 Uhr), 7. und 11. Stunde. Der Harn wurde 2 Tage zuvor (-2, -1)in 24-h-Portionen gesammelt. Am ersten Tag der Applikation (1) wurden 7 mal 2-h-Portionen und eine 10-h-Portion gesammelt. An den nächsten beiden Tagen der Applikation (2, 3) und an 2 Tagen nach den Applikationen (4, 5) wurde der Harn in 24-h-Portionen gesammelt. Bei allen Harnproben wurde kinetisch die Aktivität der AAP bestimmt und Untersuchungen mit N-Multistix und Cytur-Test (siehe 5.2.) durchgeführt. Immunologisch wurden alle Harnkonzentrate zweier mit Zufallszahlen ausgewählter Probanden auf AAP untersucht. Alle Harnproben dieser Probanden wurden auch mittels Ultrazentrifugation auf Membranfragmente untersucht.
An den Tagen -1 und 5 wurden bei allen Probanden kleine Blutbilder erstellt. Die endogene Kreatinin-Clearance und Serum-Vielfachanalysen wurden an den Tagen -1, 1, 2, 3 und 4 bestimmt.

7. E R G E B N I S S E

7.1. NORMALAUSSCHEIDUNG DER AAP IM HARN; ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DIURESE UND ENZYMURIE

Das Probandenkollektiv setzte sich ausnahmslos aus gesunden, männl. Probanden zusammen (siehe 5.1.). Die AAP-Aktivitäten im Harn an den beiden Leerwerttagen -2 und -1 vor den Antibiotika-Applikationen konnten deshalb zur Normalwertbestimmung herangezogen werden.
Einige Probanden hatten im Abstand mehrerer Wochen an mehreren Untersuchungen teilgenommen. Von diesen Probanden wurden jeweils nur einmal die Leerwerttage berücksichtigt. Das Probanden-Kollektiv bestand somit aus den Cephaloridin-Probanden 1 - 10, den Cefoperazon-Probanden 1 - 11 und 13 - 20 (zu den Cefoperazon-Probanden 11 - 20 siehe 7.3.) und den Fosfomycin-Probanden 4 und 5 (n = 31).
Der niedrigste Wert der AAP-Aktivität im 24-h-Harn betrug 1021 mU/24h bei Cefoperazon-Proband 19 an Tag -1 und der höchste Wert 4553 mU/24h bei Cefoperazon-Proband 14 an Tag -1. Mittelwerte und Standardabweichungen der AAP-Aktivitäten betrugen
an Tag -2 2597,23 $\pm$ 623,85 mU/24h,
an Tag -1 2479,19 $\pm$ 683,11 mU/24h und
für Tag -2 und -1 zusammen 2538,21 $\pm$ 651,49 mU/24h (Tabelle 1).
Im zweiseitigen Wilcoxon-Test für Paardifferenzen konnte gezeigt werden, daß die Nullhypothese H_o : gleiche Werte für die Tage -2 und -1 auf dem 5%-Niveau nicht zu widerlegen war.
Die Werte der AAP-Aktivitäten im 24-h-Harn wurden in 6 Klassen aufgeteilt (Tabelle 2, 3, 4). Die Darstellung der Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl der einzelnen Klassen auf Wahrscheinlichkeitspapier (Best. Nr. 667455, Nr. $424^1/_2$, Fa. Schleicher u. Schüll, 3352 Einbeck) ergab für die Tage -2 (Abbildung 1), -1 (Abbildung 2) und -2 und -1 (Abbildung 3) annähernd Geraden. Dies ließ eine Normalverteilung der Werte erwarten.

Bei den Abbildungen 1 - 3 können die Mittelwerte $\bar{x}$ (bei C50) sowie Mittelwerte $\bar{x} \pm$ Standardabweichung s (bei $\pm$ qs) direkt abgelesen werden. Die dabei auftretenden geringfügigen Differenzen

gegenüber den berechneten Werte (siehe Tabelle 1) sind durch die Verwendung gruppierter Werte bei den Abbildungen 1 - 3 und ungruppierter Werte bei der Berechnung in Tabelle 1 zu erklären.

Die für eine Normalverteilung theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten $E(n_i)$ wurden mit den beobachteten absoluten Häufigkeiten n_i mit Hilfe des Chi-Quadrat-Anpassungstests verglichen (Tabelle 2, 3, 4). Für 3 Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ gilt für den Chi-Quadrat-Anpassungstest der kritische Wert 7,815. Chi-Quadrat berechnete sich für Tag -2 zu 0,897, für Tag -1 zu 1,980 und für -2 und -1 zu 1,817. Demnach kann man mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% davon ausgehen, daß die Stichproben beider Leerwerttage einer Grundgesamtheit entstammen können, die einer Normalverteilung folgt.

Ebenfalls für die Tage -2 und -1 wurde der Zusammenhang zwischen der Diurese (ml/24h) und der AAP-Aktivität im Harn (mU/24h) untersucht. Die Werte der AAP-Aktivitäten im Harn zeigt Tabelle 1, die Werte der Harnvolumina zeigt Tabelle 5.
In Abbildung 4 ist die Punktwolke der AAP-Aktivitäten und der dazugehörigen Harnvolumina für Tag -2 und in Abbildung 5 die Punktwolke der AAP-Aktivitäten und der dazugehörigen Harnvolumina für Tag -1 dargestellt.
Beide Punktwolken haben einen klar erkennbaren Trend.
Für Tag -2 errechnet sich die Regressionsfunktion von y auf x (x = unabhängige Variable, y = abhängige Zufallsvariable) zu

$$y = 0{,}452\ x + 89{,}7$$

und die Regressionsfunktion von x auf y (x = abhängige Zufallsvariable, y = unabhängige Variable) zu

$$x = 1{,}121\ y + 1181{,}4$$

Diese beiden Regressionsgeraden schneiden sich im Schwerpunkt ($\bar{x} = 2597{,}23$ mU/24h, $\bar{y} = 1263{,}55$ ml/24h) der Punktwolke und bilden eine "Schere". Der Winkel α zwischen den Regressionsgeraden ist ein Maß für die Korrelation. Der Korrelationskoeffizient ist

$$r = + 0{,}712$$

Für den Tag -1 errechnet sich die Regressionsfunktion von y auf x zu

$$y = 0{,}561\ x - 242{,}8$$

und die Regressionsfunktion von x auf y zu

$$x = 1{,}184\ y + 1120{,}1.$$

Diese beiden Regressionsgeraden schneiden sich in dem Schwerpunkt ($\bar{x}$ = 2479,19 mU/24h, $\bar{y}$ = 1148,06 ml/24h) der Punktwolke. Der Korrelationskoeffizient ist

$$r = + 0{,}815.$$

AAP [mU/24 h]

Proband		Tag -2	Tag -1	Tag -2 und Tag -1
Cephaloridin-Prob.	1	3014	2205	
	2	2806	2534	
	3	1562	1757	
	4	3118	2387	
	5	2150	2062	
	6	2357	2078	
	7	2464	2977	
	8	2628	2636	
	9	2287	2087	
	10	3062	1659	
Cefoperazon-Prob.	1	2393	3267	
	2	2524	3056	
	3	2627	2507	
	4	2995	2962	
	5	1697	2515	
	6	2813	2268	Werte
	7	2289	2502	nebenstehend
	8	2879	2355	
	9	1893	2098	
	10	2964	2889	
	11	3288	3754	
	13	2752	2651	
	14	3958	4553	
	15	2309	1392	
	16	2934	1935	
	17	1732	2335	
	18	1838	2719	
	19	1251	1021	
	20	3745	3021	
Fosfomycin-Prob.	4	3379	2796	
	5	2806	1877	
	n	31	31	62
	$\bar{x}$	2597,23	2479,19	2538,21
	s	623,85	683,11	651,49
	V_k	24,02	27,55	25,67
	$s_{\bar{x}}$	112,05	122,69	82,74

Tabelle 1 AAP-Ausscheidung im 24h-Urin gemessen in mU/24 h an den Tagen -2 und -1 bei 31 männlichen Probanden.

n=Stichprobenumfang; $\bar{x}$=Mittelwert; s=Standardabweichung
V_k=Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$=Standardfehler des Mittelwerts

sen- x	AAP-Klasse [mU/24h]	beobachtete absolute Häufigkeit n_i	Häufigkeits-summe	Häufigkeits-summe in % der Gesamtzahl	theoretisch zu erwartende Häufigkeit E (n_i)
	≤ 1499	1	1	3,23	1,205
	1500 - 1999	5	6	19,35	4,028
	2000 - 2499	7	13	41,94	8,328
	2500 - 2999	11	24	77,42	9,386
	3000 - 3499	5	29	93,55	5,754
	≥ 3500	2	31	100,00	2,299

elle 2 Häufigkeitsverteilung der AAP-Ausscheidung im 24 h-Urin am Tag - 2 bei 31 männlichen Probanden.
Vergleich der beobachteten absoluten Häufigkeit n_i mit den für eine Normalverteilung theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten E (n_i): Chi-Quadrat = 0,897 (Anzahl der Freiheitsgrade = 3).

ssen- ex	AAP-Klasse [mU/24h]	beobachtete absolute Häufigkeit n_i	Häufigkeits-summe	Häufigkeits-summe in % der Gesamtzahl	theoretisch zu erwartende Häufigkeit E (n_i)
	≤ 1499	2	2	6,45	2,346
	1500 - 1999	4	6	19,35	5,127
	2000 - 2499	9	15	48,39	8,386
	2500 - 2999	11	26	83,87	8,218
	3000 - 3499	3	29	93,55	4,824
	≥ 3500	2	31	100,00	2,100

elle 3 Häufigkeitsverteilung der AAP-Ausscheidung im 24 h-Urin am Tag -1 bei 31 männlichen Probanden.
Vergleich der beobachteten absoluten Häufigkeit n_i mit den für eine Normalverteilung theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten E (n_i): Chi-Quadrat = 1,980 (Anzahl der Freiheitsgrade = 3).

Klassen-index	AAP-Klasse [mU/24h]	beobachtete absolute Häufigkeit n_i	Häufigkeitssumme	Häufigkeitssumme in % der Gesamtzahl	theoretisch zu erwartende Häufigkeit E (n_i)
1	≤ 1499	3	3	4,84	3,431
2	1500 - 1999	9	12	19,35	9,213
3	2000 - 2499	16	28	45,16	16,868
4	2500 - 2999	22	50	80,65	17,627
5	3000 - 3499	8	58	93,55	10,513
6	≥ 3500	4	62	100,00	4,348

Tabelle 4 Häufigkeitsverteilung der AAP-Ausscheidung im 24 h-Urin an den Tagen -2 und -1 bei 31 männlichen Probanden.
Vergleich der beobachteten absoluten Häufigkeiten n_i mit den für eine Normalverteilung theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten E (n_i): Chi-Quadrat = 1,817 (Anzahl der Freiheitsgrade = 3

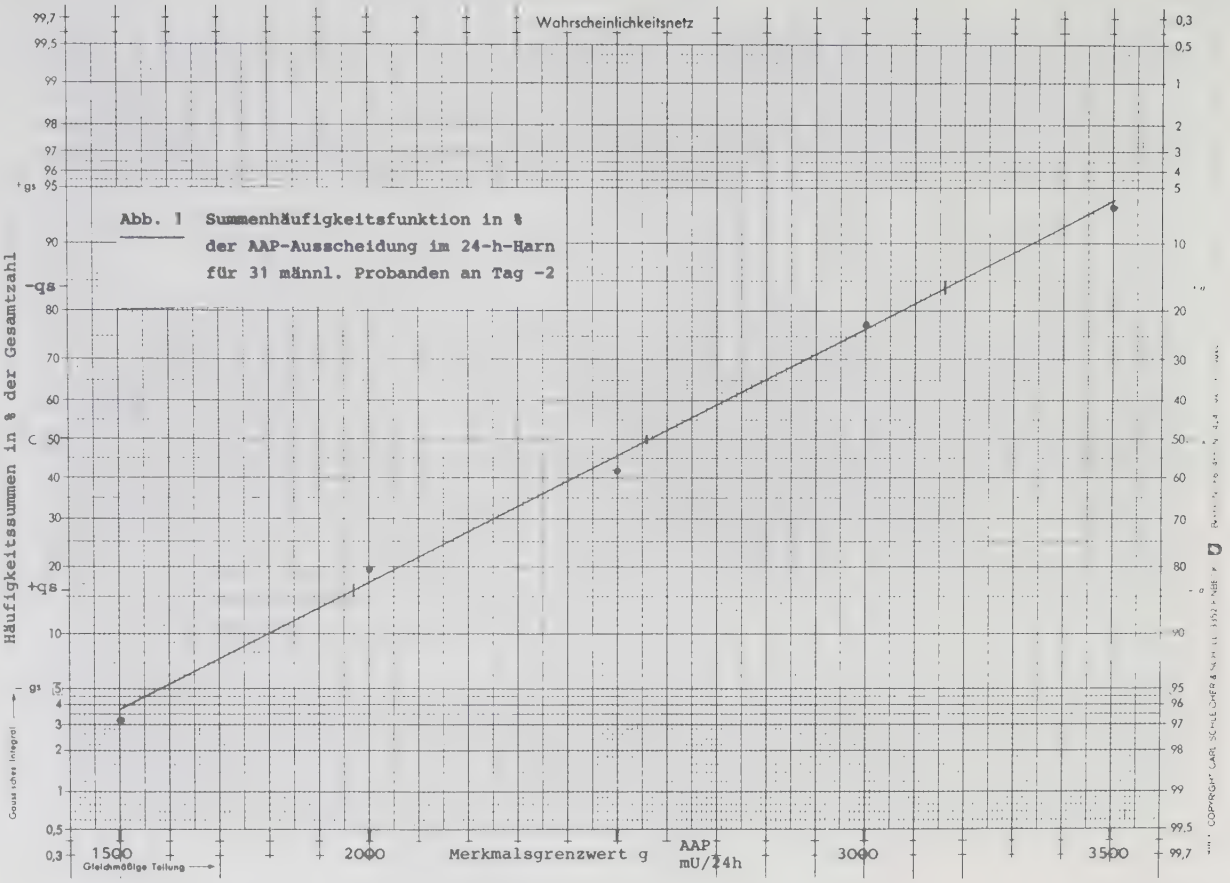

Wahrscheinlichkeitsnetz
Abb. 1 Summenhäufigkeitsfunktion in % der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn für 31 männl. Probanden an Tag -2
Häufigkeitssummen in % der Gesamtzahl
Merkmalsgrenzwert g AAP mU/24h
1500
2000
3000
3500
Gleichmäßige Teilung
Gauss'sches Integral

Abb. 2 Summenhäufigkeitsfunktion in % der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn für 31 männl. Probanden an Tag -1

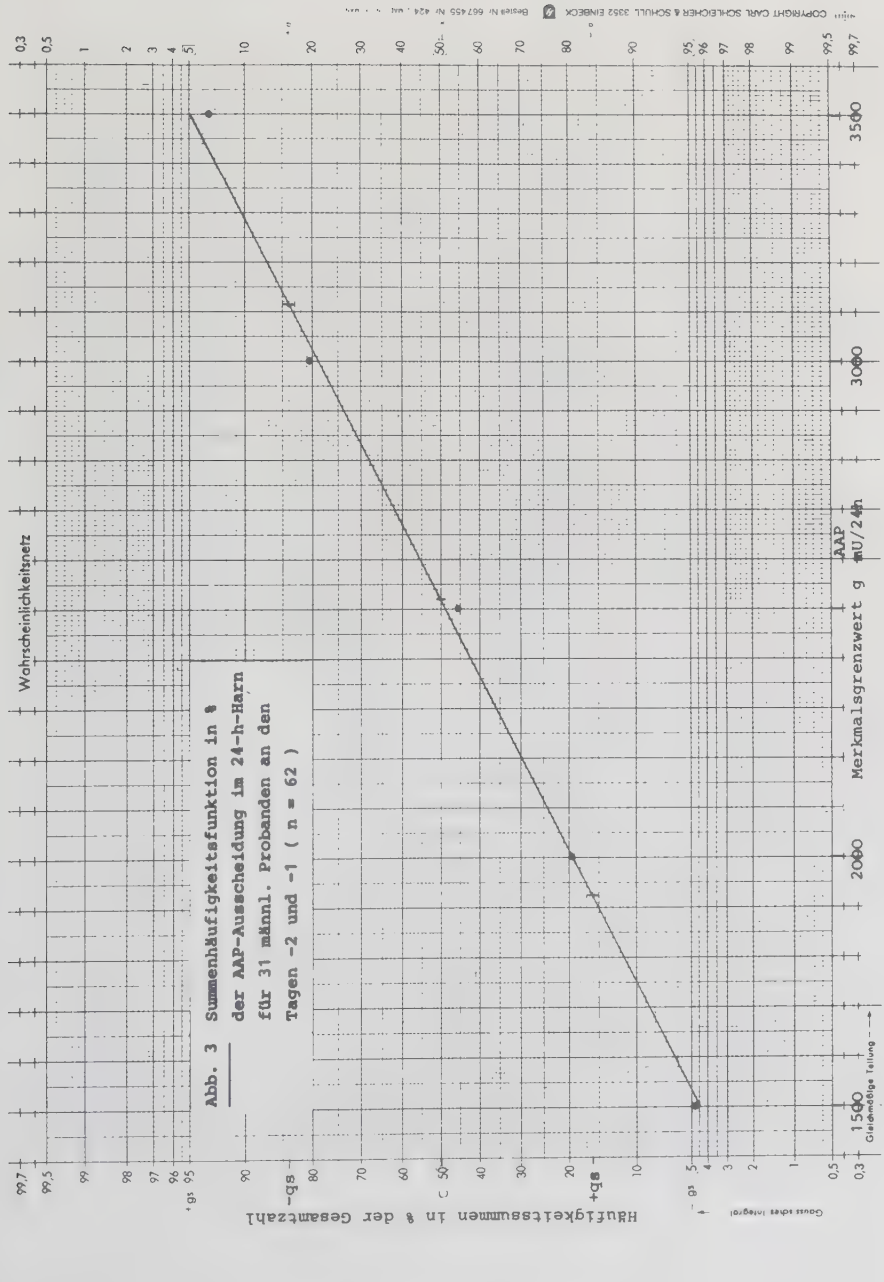


Abb. 3 Summenhäufigkeitsfunktion in % der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn für 31 männl. Probanden an den Tagen -2 und -1 (n = 62)

Urinvolumina [ml/24 h]

Proband		Tag - 2	Tag - 1
Cephaloridin-Prob.	1	1205	960
	2	880	910
	3	690	1010
	4	1450	1025
	5	1000	1200
	6	1575	890
	7	1240	1215
	8	795	1325
	9	1670	610
	10	1040	795
Cefoperazon-Prob.	1	1090	1770
	2	1500	1720
	3	1110	1020
	4	1500	1830
	5	920	1480
	6	1780	640
	7	1440	1060
	8	1420	840
	9	740	690
	10	1940	1380
	11	1320	1440
	13	1280	1500
	14	1840	2820
	15	1040	650
	16	1220	920
	17	850	1100
	18	920	1480
	19	600	510
	20	1920	1100
Fosfomycin-Prob.	4	2090	685
	5	1105	1015
	n	31	31
	$\bar{x}$	1263,55	1148,06
	s	396,22	470,25
	V_k	31,36	40,96
	$s_{\bar{x}}$	71,16	84,46

Tabelle 5 Harnvolumina in ml/24 h an den Tagen -2 und -1 bei 31 männlichen Probanden.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts;

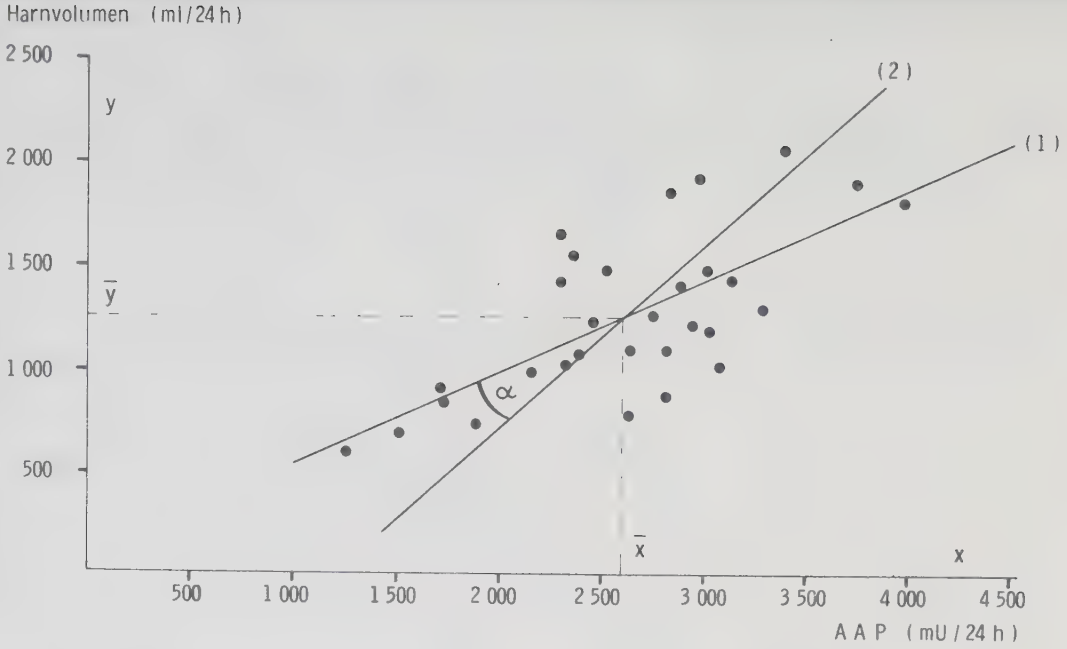


Abb. 4 Diurese und Enzymurie; Werte von 31 männlichen Probanden an Tag -2

1) Gleichung der Regressionsfunktion von y auf x: $y = 0{,}452\ x + 89{,}7$

2) Gleichung der Regressionsfunktion von x auf y: $x = 1{,}121\ y + 1181{,}4$

Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}712$

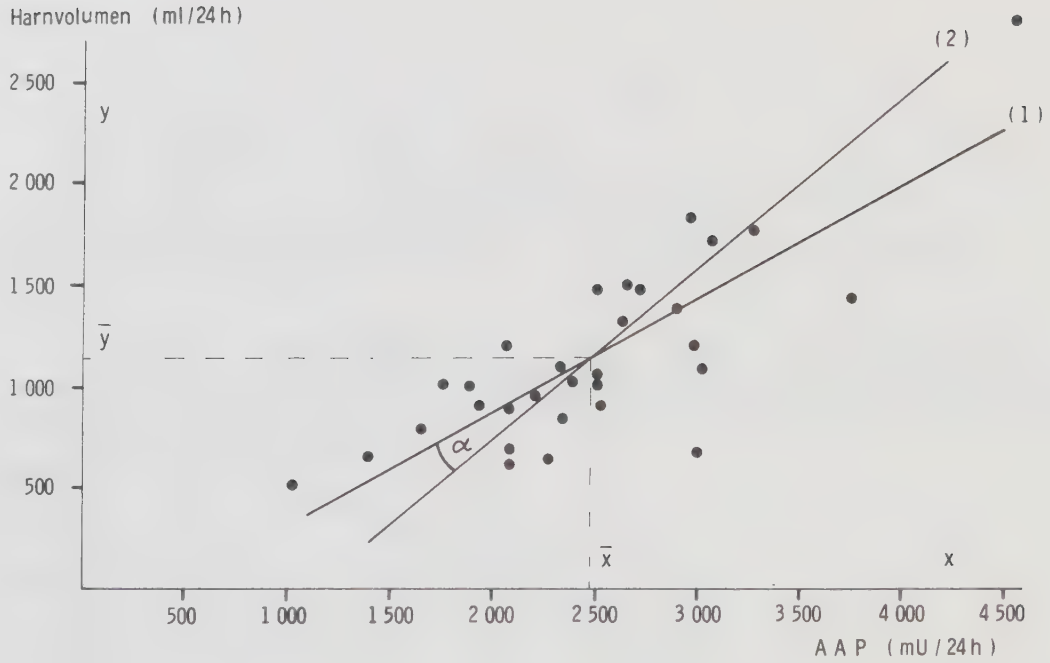


Abb. 5 Diurese und Enzymurie; Werte von 31 männlichen Probanden an Tag -1

1) Gleichung der Regressionsfunktion von y auf x: $y = 0{,}561\ x - 242{,}8$

2) Gleichung der Regressionsfunktion von x auf y: $x = 1{,}184\ y + 1120{,}1$

Korrelationskoeffizient: $r = 0{,}815$

7.2. CEPHALORIDIN

7.2.1. KINETISCHE BESTIMMUNGEN DER AAP-AKTIVITÄT IN NATIV-HARNPROBEN

7.2.1.1. 0,5 g Cephaloridin

Die Werte der AAP-Ausscheidung im Harn lagen im Normalbereich (<4000 mU/24h). Es zeigt sich sowohl bei den auf 24h bezogenen Werten (Abbildung 6, Tabelle 6, 7) als auch im Tagesprofil (Abbildung 7, Tabelle 8, 9) die normale, positive Korrelation zum Harnvolumen. Auch der gegenüber den Leerwerttagen etwas erhöhte Wert der AAP-Ausscheidung an Tag 1 läßt sich durch die höhere Diurese an diesem Tag ausreichend erklären. Die Darstellung der AAP-Ausscheidung im Harn in mU/ml (Abbildung 8, Tabelle 10) zeigt, daß kein diurese-unabhängiger Anstieg der AAP-Aktivitäten im Harn nach Cephaloridin-Applikation auftrat.

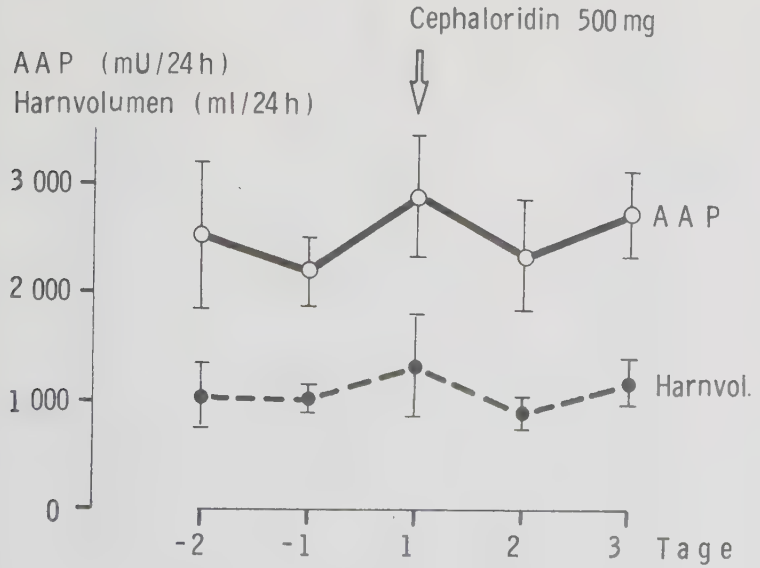


Abb. 6 AAP im 24-h-Urin sowie 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin bei 5 männl. Probanden an Tag 1; Mittelwerte und Standardabweichungen

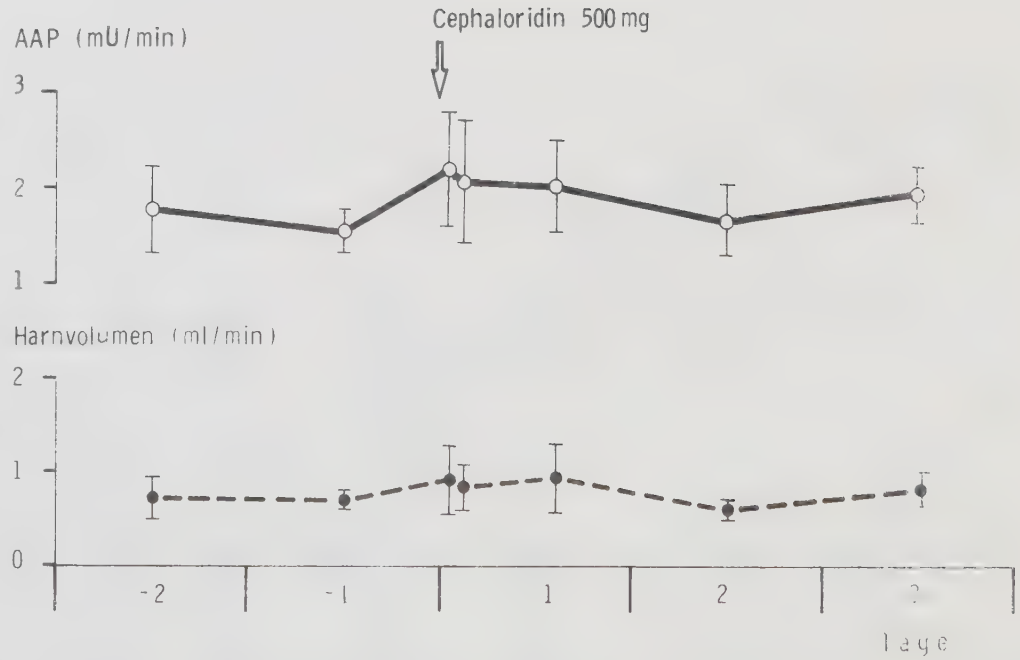


Abb. 7 AAP im Harn in mU/min. und Harnvolumen in ml/min. vor, während und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband	Nr.	Tag -2 mU/24h	Tag -1 mU/24h	Tag 1 1.+2.h mU/2h	Tag 1 3.+4.h mU/2h	Tag 1 5.-24.h mU/20h	Tag 1 insges. mU/24h	Tag 2 mU/24h	Tag 3 mU/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2,-1) mU/24h
B.U. 85 kg, 179 cm, 20 J.	1	3014	2205	372	220	2854	3446	2225	3167	2609,5
R.R. 82 kg, 179 cm, 19 J.	2	2806	2534	182	313	1686	2181	3207	2859	2670,0
S.P. 84 kg, 195 cm, 28 J.	3	1562	1757	247	175	2952	3374	1918	2088	1659,5
Z.F. 88 kg, 190 cm, 28 J.	4	3118	2387	265	173	2485	2923	2267	2841	2752,5
K.W. 70 kg, 180 cm, 19 J.	5	2150	2062	236	335	1932	2503	2040	2738	2106,0
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	$\bar{x}$	2530,0	2189,0	260,4	243,2	2381,8	2885,4	2331,4	2738,6	2359,5
	s	659,1	300,5	69,7	76,5	557,9	547,0	509,4	397,4	465,7
	V_k	26,1	13,7	26,8	31,5	23,4	19,0	21,8	14,5	19,7
	$s_{\bar{x}}$	294,8	134,4	31,2	34,2	249,5	244,6	227,8	177,7	208,0

Tabelle 6 AAP im Urin vor, während und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin; s = Standardabweichung;
V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 ml/24h	Tag -1 ml/24h	Tag 1 1.+2.h ml/2h	Tag 1 3.+4.h ml/2h	Tag 1 5.-24.h ml/20h	Tag 1 insges. ml/24h	Tag 2 ml/24h	Tag 3 ml/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) ml/24h
1	1205	960	176	82	1545	1803	675	1205	1082,5
2	880	910	67	94	560	721	850	1070	895
3	690	1010	88	76	1555	1719	840	875	850
4	1450	1025	128	107	1035	1270	980	1290	1237,5
5	1000	1200	87	139	870	1096	1015	1405	1100
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1045,0	1021,0	109,2	99,6	1113,0	1321,8	872,0	1169,0	1033,0
s	293,6	109,8	43,4	25,0	433,9	448,3	134,6	204,0	159,1
V_k	28,1	10,8	39,7	25,1	39,0	33,9	15,4	17,5	15,4
$s_{\bar{x}}$	131,3	49,1	19,4	11,2	194,1	200,5	60,2	91,6	71,2

Tabelle 7 Urinvolumina vor und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 mU/min.	Tag -1 mU/min.	Tag 1 1.+2.h mU/min.	Tag 1 3.+4.h mU/min.	Tag 1 5.-24.h mU/min.	Tag 1 insges. mU/min.	Tag 2 mU/min.	Tag 3 mU/min	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) mU/min.
1	2,09	1,53	3,10	1,83	2,38	2,39	1,55	2,20	1,81
2	1,95	1,76	1,52	2,61	1,41	1,51	2,23	1,99	1,85
3	1,08	1,22	2,06	1,46	2,46	2,34	1,33	1,45	1,15
4	2,17	1,66	2,21	1,44	2,07	2,03	1,57	1,97	1,91
5	1,49	1,43	1,97	2,79	1,61	1,74	1,42	1,90	1,46
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1,76	1,52	2,17	2,03	1,98	2,00	1,62	1,90	1,64
s	0,46	0,21	0,58	0,64	0,46	0,38	0,35	0,28	0,32
V_k	26,1	13,7	26,8	31,5	23,4	19,0	21,8	14,5	19,8
$s_{\bar{x}}$	0,21	0,09	0,26	0,29	0,21	0,17	0,16	0,13	0,14

Tabelle 8 AAP im Urin (mU/min.) vor und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin (mU/min.); s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 ml/min.	Tag -1 ml/min.	Tag 1 1.+2.h ml/min.	Tag 1 3.+4.h ml/min.	Tag 1 5.-24.h ml/min.	Tag 1 insges. ml/min.	Tag 2 ml/min.	Tag 3 ml/min.	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) ml/min.
1	0,84	0,67	1,47	0,68	1,29	1,25	0,47	0,84	0,75
2	0,61	0,63	0,56	0,78	0,47	0,50	0,59	0,74	0,62
3	0,48	0,70	0,73	0,63	1,30	1,19	0,58	0,61	0,59
4	1,01	0,71	1,07	0,89	0,86	0,88	0,68	0,90	0,86
5	0,69	0,83	0,73	1,16	0,73	0,76	0,70	0,98	0,76
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	0,73	0,71	0,91	0,83	0,93	0,92	0,61	0,81	0,72
s	0,20	0,08	0,36	0,21	0,36	0,31	0,09	0,14	0,11
V_k	28,1	10,8	39,7	25,1	39,0	33,9	15,4	17,5	15,5
$s_{\bar{x}}$	0,09	0,04	0,16	0,09	0,16	0,14	0,004	0,06	0,05

Tabelle 9 Urinvolumina (ml/min.) vor und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina (ml/min.); s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient (%); $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

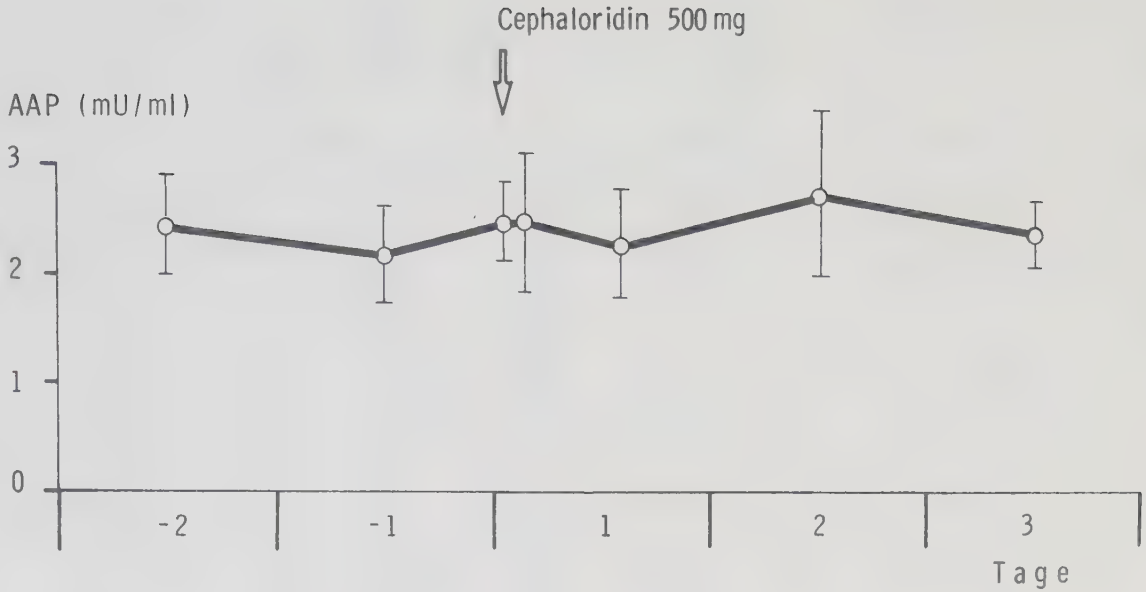


Abb. 8 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin zu Beginn der 1. Stunde an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband Nr.	Tag -2 mU/ml	Tag -1 mU/ml	Tag 1 1.+2.h mU/ml	Tag 1 3.+4.h mU/ml	Tag 1 5.-24.h mU/ml	Tag 1 insges. mU/ml	Tag 2 mU/ml	Tag 3 mU/ml
1	2,50	2,30	2,11	2,69	1,85	1,91	3,30	2,63
2	3,19	2,78	2,72	3,33	3,01	3,02	3,77	2,67
3	2,26	1,74	2,81	2,30	1,90	1,96	2,28	2,39
4	2,15	2,33	2,07	1,62	2,40	2,30	2,31	2,20
5	2,15	1,72	2,72	2,41	2,22	2,28	2,01	1,76
n	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	2,45	2,17	2,48	2,47	2,28	2,29	2,73	2,37
s	0,44	0,45	0,36	0,62	0,47	0,44	0,76	0,30
V_k	17,86	20,60	14,58	25,13	20,61	19,33	27,76	12,73
$s_{\bar{x}}$	0,20	0,20	0,16	0,28	0,21	0,20	0,34	0,13

Tabelle 10 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 500 mg Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde bei 5 männlichen Probanden.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin in mU/ml; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%], $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

7.2.1.2. 1,5 g Cephaloridin

Auch nach der Applikation von 1,5 g Cephaloridin lagen die AAP-Ausscheidungen im 24-h-Harn im Normalbereich (Abbildung 9, Tabelle 11 und 12). Die im Tagesprofil (Abbildung 10, Tabelle 13 und 14) auffallende Zacke der AAP-Aktivität nach der Cephaloridin-Applikation dürfte auch durch die zu diesem Zeitpunkt verstärkte Diurese zu erklären sein. Das Fehlen eines diurese-unabhängigen Anstiegs der AAP-Aktivitäten im Harn zeigt die Darstellung der AAP-Aktivitäten in mU/ml (Abbildung 11, Tabelle 15).

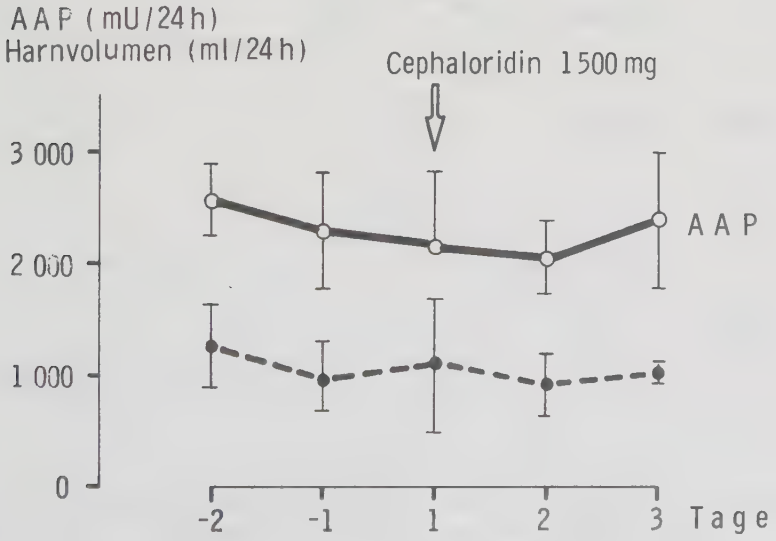


Abb. 9 AAP im 24-h-Urin sowie 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden.
Mittelwerte und Standardabweichungen.

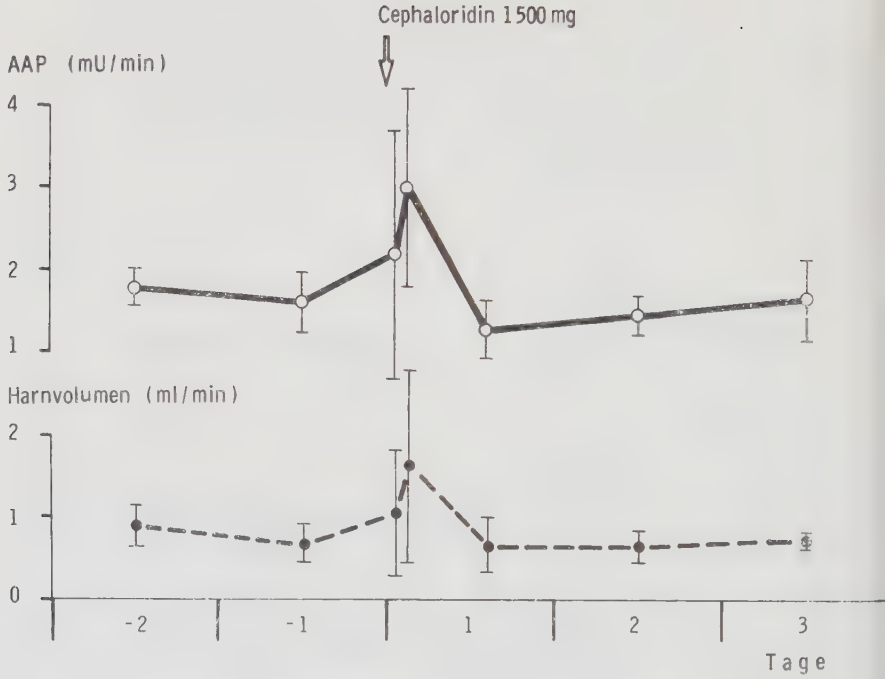


Abb. 10 AAP im Urin in mU/min. und Urinvolumen in ml/min. vor, während und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin zu Beginn der 1. Stunde an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden.
Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband	Nr.	Tag -2	Tag -1	Tag 1 1.+2.h	Tag 1 3.+4.h	Tag 1 5.-24h	Tag 1 insges.	Tag 2	Tag 3	Mittelwert Leerwerttage (-2,-1) mU/24h
		mU/24	mU/24h	mU/2 h	mU/2 h	mU/20h	mU/24h	mU/24h	mU /24h	
S.T. 73kg, 182 cm, 28 J.	6	2357	2078	208	522	1673	2403	2481	1598	2217,5
E.M. 80 kg, 193cm, 21 J.	7	2464	2977	526	429	1861	2816	2099	1929	2720,5
S.G. 66kg, 183cm, 27 J.	8	2628	2636	345	363	1792	2500	2220	3003	2632,0
E.J. 67kg, 170cm, 20 J.	9	2287	2087	83	136	847	1066	1833	2635	2187,0
M.M. 81kg, 178cm, 26 J.	10	3062	1659	144	334	1455	1933	1645	2801	2360,5
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	$\bar{x}$	2559,6	2287,4	261,2	356,8	1525,6	2143,6	2055,6	2393,2	2423,4
	s	308,9	518,6	177,1	143,0	409,5	680,4	327,1	600,9	241,9
	V_k	12,1	22,7	67,8	40,1	26,8	31,7	15,9	25,1	10,0
	$s_{\bar{x}}$	138,1	231,9	79,2	64,0	183,1	304,3	146,3	268,7	108,2

Tabelle 11 AAP im Urin vor und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 ml/24h	Tag -1 ml/24h	Tag 1 1.+2.h ml/2h	Tag 1 3.+4.h ml/2h	Tag 1 5.-24.h ml/20h	Tag 1 insges. ml/24h	Tag 2 ml/24h	Tag 3 ml/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) ml/24h
6	1575	890	109	269	1300	1678	1295	915	1232,5
7	1240	1215	274	405	1060	1739	950	1015	1227,5
8	795	1325	101	130	505	736	830	1065	1060,0
9	1670	610	33	49	365	447	915	1080	1140,0
10	1040	795	79	124	690	893	550	1090	917,5
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1264,0	967,0	125,0	195,4	784,0	1098,6	908,0	1033,0	1115,4
s	364,8	296,9	90,9	141,6	388,8	579,7	267,3	72,0	131,5
V_k	28,9	30,7	72,7	72,5	49,6	52,8	29,4	7,0	11,8
$s_{\bar{x}}$	163,1	132,8	40,7	63,3	173,9	259,2	119,5	32,2	58,8

Tabelle 12 Urinvolumina vor und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang, $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina, s = Standardabweichung;
V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 mU/min.	Tag -1 mU/min.	Tag 1 1.+2.h mU/min.	Tag 1 3.+4.h mU/min.	Tag 1 5.-24.h mU/min.	Tag 1 insges. mU/min.	Tag 2 mU/min.	Tag 3 mU/min.	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) mU/min.
6	1,64	1,44	1,73	4,35	1,39	1,67	1,72	1,11	1,54
7	1,71	2,07	4,38	3,58	1,55	1,96	1,46	1,34	1,89
8	1,83	1,83	2,88	3,03	1,49	1,74	1,54	2,09	1,83
9	1,59	1,45	0,69	1,13	0,71	0,74	1,27	1,83	1,52
10	2,13	1,15	1,20	2,78	1,21	1,34	1,14	1,95	1,64
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1,78	1,59	2,18	2,97	1,27	1,49	1,43	1,66	1,68
s	0,21	0,36	1,48	1,19	0,34	0,47	0,23	0,42	0,17
V_k	12,1	22,7	67,8	40,1	26,8	31,7	15,9	25,1	10,0
$s_{\bar{x}}$	0,09	0,16	0,66	0,53	0,15	0,21	0,10	0,19	0,08

Tabelle 13 AAP im Urin (mU/min.) vor und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin (mU/min.); s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient % ; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -2 ml/min.	Tag -1 ml/min.	Tag 1 1.-2.h ml/min.	Tag 1 [illegible]	Tag 1 5.-24.h [illegible]	Tag 1 Gesamt ml/min.	Tag 2 ml/min.	Tag 3 ml/min.	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) ml/min.
6	1,09	0,62	0,91	[illegible]	1,08	[illegible]	0,90	0,64	0,86
7	0,86	0,84	2,2	[illegible]	88	1,21	0,66	0,70	0,85
8	0,55	0,92		[illegible]	0,42	[illegible]	0,58	0,74	0,74
9	1,16	0,42	0,40	[illegible]	0,30	0,31	0,64	0,75	0,79
10	0,72	0,56		[illegible]	56	[illegible]	0,36	0,76	0,64
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	0,88	0,67	1,04	[illegible]	0,65	0,76	0,63	0,72	0,77
s	0,25	0,21	0,76	[illegible]	[illegible]	0,40	0,19	0,05	0,09
V_k	28,9	30,7	72,7	[illegible]	[illegible]	52,8	29,4	7.0	11,6
$s_{\bar{x}}$	0,11	0,09	0,34	[illegible]	0,14	0,18	0,08	0,02	0,04

Tabelle 14 Urinvolumina (ml/min.) vor und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina (ml/min.); s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts

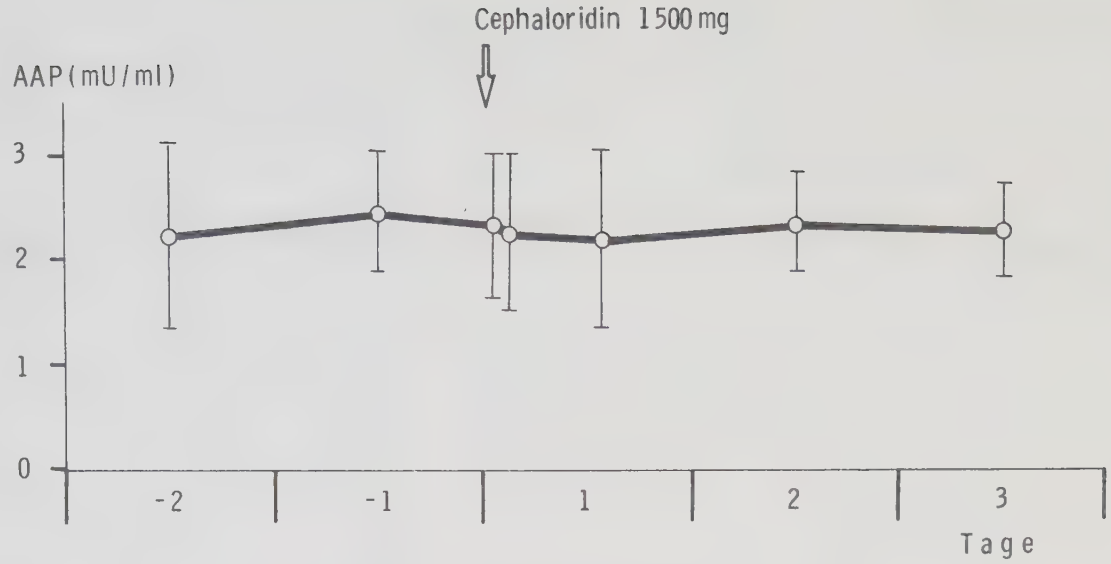


Abb. 11 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 1500 mg Cephaloridin zu Beginn der 1. Stunde an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband Nr.	Tag -2 mU/ml	Tag -1 mU/ml	Tag 1 1.-2.h mU/ml	Tag 1 3.-4.h mU/ml	Tag 1 5.-24 h mU/ml	Tag 1 insges. mU/ml	Tag 2 mU/ml	Tag 3 mU/ml
6	1,50	2,33	1,91	1,94	1,29	1,43	1,92	1,75
7	1,99	2,45	1,92	1,06	1,76	1,62	2,21	1,90
8	3,31	1,99	3,42	2,79	3,55	3,40	2,67	2,82
9	1,37	3,43	2,51	2,78	2,32	2,38	2,00	2,44
10	2,94	2,02	1,83	2,69	2,77	2,48	2,99	2,57
n	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	2,22	2,46	2,32	2,25	2,21	2,20	2,36	2,30
s	0,87	0,57	0,67	0,75	0,85	0,78	0,46	0,45
V_k	38,98	23,18	28,85	33,54	38,37	35,27	19,42	19,78
$s_{\bar{x}}$	0,39	0,25	0,30	0,34	0,38	0,35	0,21	0,20

Tabelle 15 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach einer Applikation von 1500 mg Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde bei 5 männlichen Probanden.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin in mU/ml;
s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%];
$s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

7.2.1.3. 2 x 2 g Cephaloridin

Nach der Applikation von 2 x 2 g Cephaloridin an Tag 1 lagen die AAP-Ausscheidungen im Harn im Normalbereich. Es zeigt sich bei den auf 24 h bezogenen Werten (Abbildung 12, Tabelle 16 und 17) und im Tagesprofil (Abbildung 13, Tabelle 18 und 19) die positive Korrelation zum Harnvolumen. Durch die Cephaloridin-Applikation verursachte pathologische Anstiege der AAP-Enzymurie zeigen sich nicht. Die Darstellung der AAP-Ausscheidung in mU/ml (Abbildung 14, Tabelle 20) zeigt noch einmal deutlich, daß nach der Cephaloridin-Applikation kein diurese-unabhängiger Anstieg der AAP-Enzymurie erfolgte.

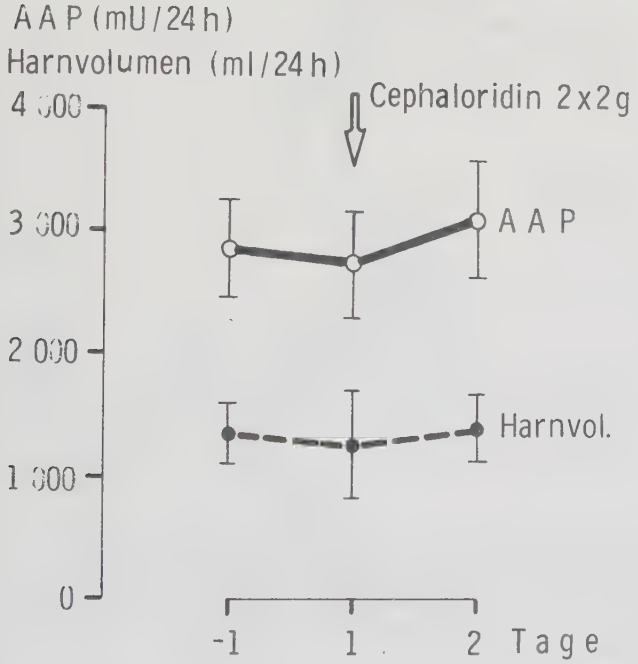


Abb. 12 AAP im 24-h-Urin sowie 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von 2 x 2 g Cephaloridin an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden.
Mittelwerte und Standardabweichungen.

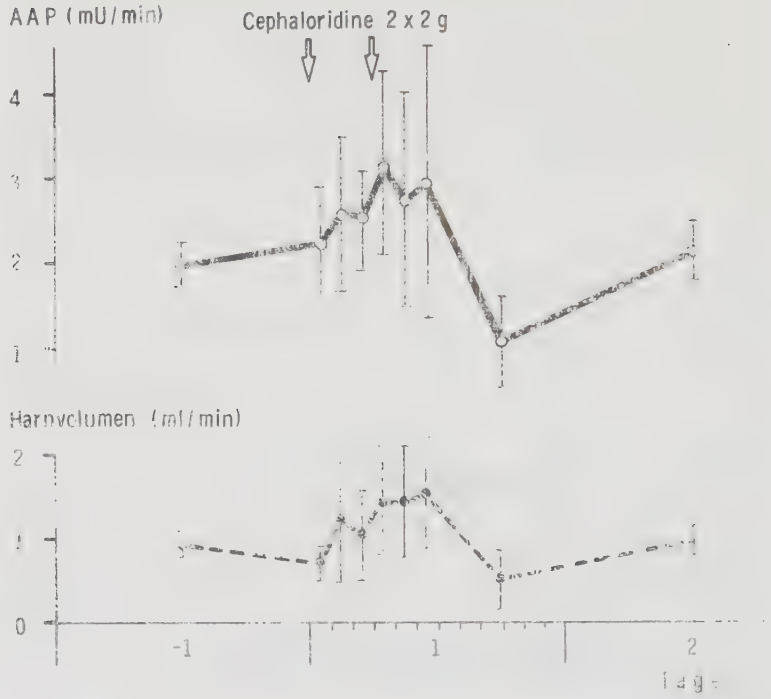


Abb. 13 AAP im Urin in mU/min. und Urinvolumina in ml/min. während und nach der Applikation von 2 g Cephaloridin zu Beginn der 1. und 7. Stunde an Tag 1 bei 5 männl. Probanden.
Mittelwerte und Standardabweichungen.

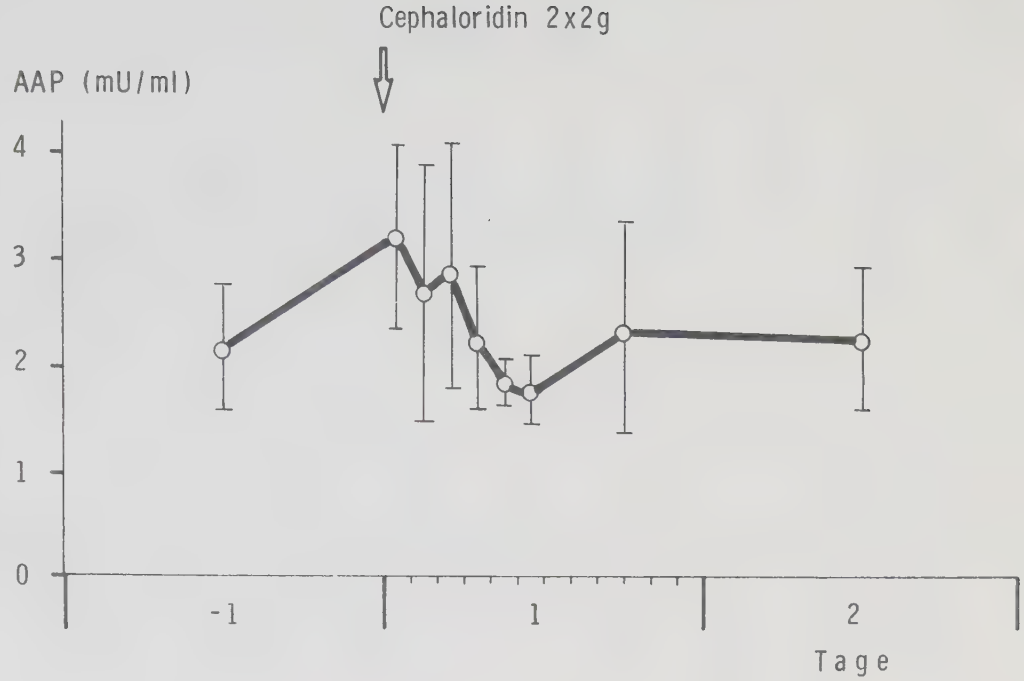


Abb. 14 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 g Cephaloridin zu Beginn der 1. und 7. Stunde an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband	Nr.	Tag -1	Tag 1 1.+2.h	Tag 1 3.+4.h	Tag 1 5.+6.h	Tag 1 7.+8.h	Tag 1 9.+10.h	Tag 1 11.+12.h	Tag 1 13.-24.h	Tag 1 insges.	Tag 2
		mU/24h	mU/2h	mU/2h	mU/2h	mU/2h	mU/2h	mU/2h	mU/12h	mU/24h	mU/24h
E.M. 80 kg, 193 cm, 21 J.	11	3074	251	149	208	538	525	276	478	2425	3183
G.J. 67 kg, 170 cm, 20 J.	12	2376	177	312	328	470	397	392	1193	3279	2406
K.W. 70 kg, 180 cm, 19 J.	13	2539	213	408	336	188	256	375	490	2266	2817
R.R. 82,5 kg, 179 cm, 19 J.	14	3279	349	259	255	332	121	96	1117	2589	3576
F.Z. 88 kg, 190 cm, 28 J.	15	2955	345	440	382	358	347	619	509	3000	3448
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	$\bar{x}$	2844,6	267,0	313,6	301,8	377,2	329,2	351,6	769,4	2711,8	3086,0
	s	376,3	77,6	117,2	69,4	134,8	151,6	190,2	379,6	418,6	478,4
	V_k	13,2	29,1	37,0	23,0	35,7	46,1	54,1	49,3	15,4	15,5
	$s_{\bar{x}}$	168,3	34,7	52,4	31,0	60,3	67,5	85,1	169,8	187,2	214,0

Tabelle 16 AAP im Urin vor, während und nach der Applikation von je 2 g Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde und zu Beginn der 7. Stunde.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwertes.

Proband Nr.	Tag -1 ml/24h	Tag 1 1.+2.h ml/2h	Tag 1 3.+4.h ml/2h	Tag 1 5.+6.h ml/2h	Tag 1 7.+8.h ml/2h	Tag 1 9.+10.h ml/2h	Tag 1 11.+12.h ml/2h	Tag 1 13.-24.h ml/12h	Tag 1 insges. ml/24h	Tag 2 ml/24h
11	1570	62	33	45	202	267	183	204	996	1820
12	1240	69	171	142	283	224	220	795	1904	1340
13	1570	84	200	156	102	120	184	307	1153	1340
14	1075	81	77	72	104	72	63	301	770	1085
15	1245	125	249	198	171	174	275	202	1394	1340
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1340,0	84,2	146,0	122,6	172,4	171,4	185,0	361,8	1243,4	1385,0
s	220,8	24,5	89,0	62,7	75,4	78,2	77,8	247,4	433,8	267,0
V_k	16,5	29,7	61,0	51,1	43,7	45,6	42,0	68,4	34,9	19,3
$s_{\bar{x}}$	98,7	11,0	39,8	28,0	33,7	35,0	34,8	110,6	194,0	119,4

Tabelle 17 Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 2 g Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde und zu Beginn der 7. Stunde.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizienz [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -1 mU/min	Tag 1 1.+2.h mU/min	Tag 1 3.+4.h mU/min	Tag 1 5.+6.h mU/min	Tag 1 7.+8.h mU/min	Tag 1 9.+10.h mU/min	Tag 1 11.+12.h mU/min	Tag 1 13.-24.h mU/min	Tag 1 insges. mU/min	Tag 2 mU/min
11	2,14	2,09	1,24	1,73	4,48	4,37	2,30	0,66	1,68	2,21
12	1,65	1,47	2,68	2,73	3,92	3,31	3,26	1,66	2,28	1,67
13	1,76	1,77	3,39	2,80	1,57	2,13	3,13	0,68	1,57	1,96
14	2,28	2,91	2,16	2,12	2,77	1,01	0,80	1,64	1,80	2,48
15	2,05	2,88	3,67	3,18	2,98	2,89	5,16	0,71	2,08	2,39
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	1,98	2,22	2,57	2,51	3,14	2,74	2,93	1,07	1,88	2,14
s	0,26	0,65	0,90	0,58	1,12	1,26	1,59	0,53	0,29	0,33
V_k	13,1	29,3	35,0	23,1	35,7	46,0	54,3	49,5	15,4	15,4
$s_{\bar{x}}$	0,12	0,29	0,40	0,26	0,50	0,56	0,71	0,24	0,13	0,15

Tabelle 18 AAP im Urin mU/min vor, während und nach der Applikation von je 2 g Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde und zu Beginn der 7. Stunde.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAp im Urin in mU/min; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%] ; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -1 ml/min	Tag 1 1.+2.h ml/min	Tag 1 3.+4.h ml/min	Tag 1 5.+6.h ml/min	Tag 1 7.+8.h ml/min	Tag 1 9.+10.h ml/min	Tag 1 11.+12.h ml/min	Tag 1 13.-24.h ml/min	Tag 1 insges. ml/min	Tag 2 ml/min
11	1,09	0,52	0,28	0,38	1,68	2,23	1,53	0,28	0,69	1,26
12	0,86	0,58	1,43	1,18	2,36	1,87	1,83	1,10	1,32	0,93
13	1,09	0,70	1,67	1,30	0,85	1,00	1,53	0,43	0,80	0,93
14	0,75	0,68	0,64	0,60	0,87	0,60	0,53	0,42	0,53	0,75
15	0,86	1,04	2,08	1,65	1,43	1,45	2,29	0,28	0,97	0,93
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	0,93	0,70	1,22	1,02	1,44	1,43	1,54	0,50	0,86	0,96
s	0,15	0,20	0,74	0,52	0,63	0,65	0,65	0,34	0,30	0,18
V_k	16,1	28,6	60,7	51,0	43,8	45,5	42,2	68,0	34,9	18,8
$s_{\bar{x}}$	0,07	0,09	0,33	0,23	0,28	0,29	0,29	0,15	0,13	0,08

Tabelle 19 Urinvolumina in ml/min vor, während und nach der Applikation von je 2 g Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde und zu Beginn der 7. Stunde.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinausscheidung in ml/min;
V_k = Variationskoeffizient % ; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag -1 mU/ml	Tag 1 1.+2.h mU/ml	Tag 1 3.+4.h mU/ml	Tag 1 5.+6.h mU/ml	Tag 1 7.+8.h mU/ml	Tag 1 9.+10.h mU/ml	Tag 1 11.+12.h mU/ml	Tag 1 13.-24.h mU/ml	Tag 1 insges. mU/ml	Tag 2 mU/ml
11	1,96	4,04	4,51	4,62	2,66	1,97	1,51	2,34	2,43	1,75
12	1,92	2,56	1,88	2,31	1,66	1,77	1,78	1,50	1,72	1,80
13	1,62	2,53	2,04	2,16	1,85	2,13	2,04	1,60	1,97	2,10
14	3,05	4,31	3,37	3,54	3,20	1,68	1,53	3,91	3,38	3,30
15	2,37	2,76	1,77	1,93	2,09	1,99	2,25	2,52	2,16	2,57
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
$\bar{x}$	2,18	3,24	2,71	2,91	2,29	1,91	1,82	2,37	2,33	2,30
s	0,55	0,86	1,19	1,14	0,63	0,18	0,32	0,97	0,64	0,65
V_k	25,2	26,5	43,9	39,2	27,5	9,4	17,6	40,9	27,5	28,3
$s_{\bar{x}}$	0,25	0,38	0,53	0,51	0,28	0,08	0,14	0,43	0,29	0,29

Tabelle 20 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von je 2 g Cephaloridin an Tag 1 zu Beginn der 1. Stunde und zu Beginn der 7. Stunde.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin in mU/ml; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

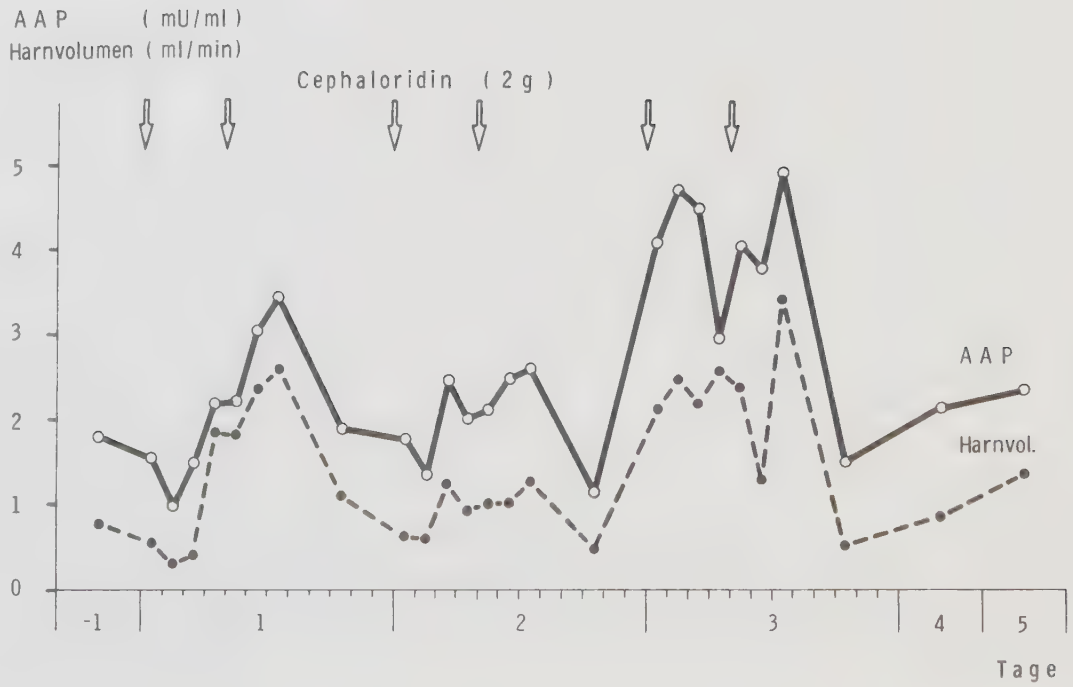


Abb. 16 AAP im Urin in mU/min. sowie Urinvolumen in ml/min. vor, während und nach der Applikation von 2 g Cephaloridin zu Beginn der 1. und 9. Stunde an den Tagen 1, 2 und 3 bei einem männlichen Probanden.

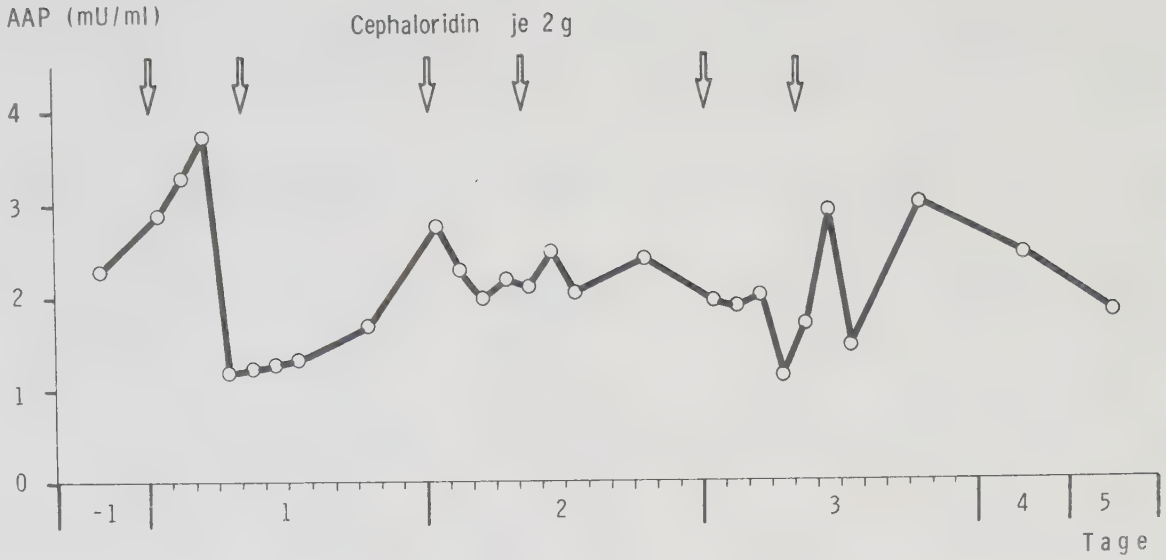


Abb. 17 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 g Cephaloridin zu Beginn der 1. und 9. Stunde an Tag 1, 2 und 3 bei einem männlichen Probanden.

Tag	Zeit	Harn ml	Harn ml/min	AAP mU/ml	AAP mU/Zeit	AAP mU/min
-1	insgesamt	1115	0,77	2,30	2564	1,78
1	1. 2.h	63	0,53	2,89	182	1,52
	3. 4.h	36	0,30	3,31	119	0,99
	5. 6.h	47	0,39	3,75	176	1,47
	7. 8.h	221	1,84	1,18	261	2,17
	9.10.h	215	1,79	1,22	262	2,19
	11.12.h	282	2,35	1,28	361	3,01
	13.14.h	310	2,58	1,33	412	3,43
	15-24.h	655	1,09	1,71	1120	1,87
	insgesamt	1829	1,27	1,58	2893	2,01
2	1. 2.h	76	0,63	2,77	211	1,76
	3. 4.h	69	0,58	2,29	158	1,32
	5. 6.h	148	1,23	1,99	295	2,46
	7. 8.h	109	0,91	2,20	240	2,00
	9.10.h	119	0,99	2,13	253	2,11
	11.12.h	118	0,98	2,51	296	2,47
	13.14.h	151	1,26	2,05	310	2,58
	15-24.h	283	0,47	2,43	688	1,15
	insgesamt	1073	0,75	2,28	2451	1,70
3	1. 2.h	251	2,09	1,94	488	4,07
	3. 4.h	295	2,46	1,91	564	4,70
	5. 6.h	265	2,21	2,03	537	4,48
	7. 8.h	310	2,58	1,14	353	2,94
	9.10.h	285	2,38	1,70	485	4,04
	11.12.h	155	1,29	2,92	453	3,78
	13.14.h	410	3,42	1,43	586	4,89
	15-24.h	300	0,50	3,02	907	1,51
	insgesamt	2271	1,58	1,93	4373	3,04
4	insgesamt	1245	0,86	2,47	3075	2,14
5	insgesamt	1850	1,35	1,82	3367	2,34

Tabelle 21 Cephaloridin-Proband Nr. 16 (E.M., 80 kg, 193 cm, 21 J.) 2 g Cephaloridin zu Beginn der 1. und 9. Stunde an den Tagen 1, 2 und 3

Die Darstellung der höchsten Einzelwerte der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn aller 16 Probanden an den Tagen der Cephaloridin-Applikationen und dem 1. darauffolgenden Tag zeigt Abbildung 18. Die Abbildung zeigt, daß es bei keinem der 16 Cephaloridin-Probanden zu pathologischen Einzelwerten der AAP-Enzymurie im 24-h-Harn kam. (Der höchste Einzelwert von 4373 mU/24h von Cephaloridin-Proband 16 wurde bereits durch die im gleichen Zeitraum erhöhte Diurese erklärt und ist deshalb nicht als pathologisch einzustufen.)

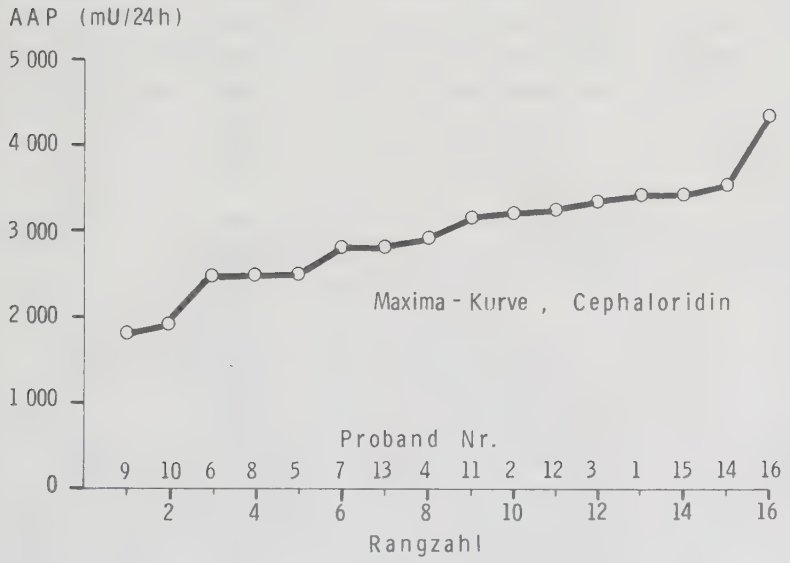


Abb. 18 Höchste Einzelwerte der AAP-Ausscheidung im 24-h-Urin an den Tagen der Cephaloridin-Applikationen und dem 1. darauffolgenden Tag.

7.2.2. IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die Ergebnisse des immunologischen Nachweises der AAP in Harnkonzentraten stehen in Übereinstimmung mit den kinetisch ermittelten AAP-Aktivitäten: Die Konzentrate der Harnproben mit den höchsten kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten (in mU/ml) führten beim immunologischen Nachweis zum Auftreten von Banden (vgl. Foto im Anhang). Wegen der zumeist sehr niedrigen AAP-Aktivitäten kamen in den meisten Fällen keine Banden zur Darstellung.

Antigen	Proband	Tag	Cephaloridin-Applikation	AAP-Aktivität mU/ml	immunolog. Nachweis
1	12	-1		1,92	-
2		1,1.+2.h	2 g	2,56	+
3		3.+4.h		1,88	-
4		5.+6.h		2,31	+
5		7.+8.h	2 g	1,66	-
6		9.+10.h		1,77	-
7		11.+12.h		1,78	-
8		13.-24.h		1,50	-
9		2		1,80	-
10		-1		1,62	-
11		1,1.+2.h	2 g	2,53	++
12		3.+4.h		2,04	-
13		5.+6.h		2,16	-
14		7.+8.h	2 g	1,85	-
15		9.+10.h		2,13	-
16		11.+12.h		2,04	-
17		13.-24.h		1,60	-
18		2		2,10	-
19	AAP-Standard 0,15%, 10 µl				+++
20	AAP-Standard 0,15%, 20 µl				+++

Tabelle 22 Zusammenhang zwischen den kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten und den Ergebnissen des immunologischen Nachweises bei den Probanden 12 und 13 (vgl. Foto im Anhang)

7.2.3. ULTRAZENTRIFUGATION ZUM NACHWEIS VON MEMBRANFRAGMENTEN

Nach Ultrazentrifugation wurden im Überstand kinetisch AAP-Aktivitäten bestimmt, die eine Differenz von weniger als 10% gegenüber den vorher im Nativ-Harn kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten aufwiesen. Die Unterschiede lagen somit im Bereich des Fehlers der Methode. Im Sediment konnten nur minimale AAP-Aktivitäten gemessen werden.

7.2.4. NIERENFUNKTIONSPARAMETER

Die Nierenfunktionsparameter (endogene Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff) zeigten bei keinem der Probanden unter Cephaloridin-Applikation pathologische Werte. Die Tabellen 23 - 26 zeigen die Werte der endogenen Kreatinin-Clearance für die verschiedenen Cephaloridin-Dosierungen.

Proband Nr.	Tag -2	Tag 1	Tag 2
	endogene Kreatinin-Clearance [ml/min. pro 1,73 m^2]		
1	94,6	125,3	121,9
2	104,7	106,5	123,1
3	104,4	91,4	116,3
4	106,0	101,0	97,7
5	87,9	90,6	72,7
n	5	5	5
$\bar{x}$	99,6	103,0	106,3
s	8,0	14,2	21,4
V_K	8,0	13,8	20,1
$s_{\bar{x}}$	3,6	6,4	9,6

Tabelle 23 Endogene Kreatinin-Clearance vor, während und nach der Applikation von 0,5 g Cephaloridin an Tag 1 bei 5 männlichen Probanden.
n = Stichprobenumfang, $\bar{x}$ = Mittelwert der endogenen Kreatinin-Clearance, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffitient [%], $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts

Proband Nr.	Tag -1	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	endogene Kreatinin-Clearance ml/min. pro 1,73 m^2					
16	83,6	98,5	92,2	118,7	98,0	93,8

Tabelle 26 Endogene Kreatinin-Clearance vor, während und nach der Applikation von je 2 x 2 g Cephaloridin an den Tagen 1, 2 und 3 bei einem männlichen Probanden.

7.2.5. BEEINFLUSSUNG DER AAP-AKTIVITÄT DURCH CEPHALORIDIN IN VITRO

Im Rattenharn wird die Aktivität der Leucin-Aminopeptidase durch hohe Cephaloridin-Dosen stark gehemmt (185). Um einen solchen Effekt als Fehler bei den kinetischen Bestimmungen der AAP-Aktivität im Harn ausschließen zu können, wurden in Nativ-Harnproben von Leerwerttagen 0,1 - 50 mg Cephaloridin pro ml Harn gelöst und die AAP-Aktivitäten vorher und nachher gemessen. Es ergaben sich Differenzen unter 5%, die somit im Bereich des methodischen Fehlers lagen. Eine Hemmung der AAP-Aktivität durch Cephaloridin ist demnach nicht anzunehmen.

7.3. CEFOPERAZON

7.3.1. KINETISCHE BESTIMMUNGEN DER AAP-AKTIVITÄT IN NATIV-HARNPROBEN

Zusätzlich zu den 10 Cefoperazon-Probanden wurden die AAP-Ausscheidungen im Harn von 10 weiteren Probanden (Nr. 11 - 20) mit in die Auswertungen einbezogen, die von U. Taufertshofer (ebenfalls Doktorand bei Professor Mondorf) stammen, und denen nach dem gleichen Schema Cefoperazon verabreicht worden war. Das Protokoll dieser Probanden 11 - 20 unterschied sich insofern von dem unter 6.2. für die Probanden 1 - 10 beschriebenen Protokoll, als die Probanden 11 - 20 an Tag 7 keinen Harn mehr sammelten. Deshalb stammt in den folgenden Abbildungen und Tabellen das den Werten von Tag 7 zugrundeliegende Probandenkollektiv (1 - 10) nicht mit dem, den Werten der Tage -2 bis 6 zugrundeliegenden Probandenkollektiv (1 - 20) überein. Die Werte von Tag 7 können deshalb nur sehr bedingt mit den Werten anderer Tage verglichen werden.

Die Differenzen der einzelnen Meßwerte der Doppelbestimmungen lagen in der Regel unter 5%. In die Auswertung gingen die Mittelwerte ein.

Bei der Darstellung der AAP-Ausscheidungen im 24-h-Harn fällt ein leichtes Ansteigen der AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation gegenüber den Leerwerttagen auf (Abbildung 19, Tabelle 27, 28). Während die AAP-Aktivität im 24-h-Harn an Tag -2 2528,5 $\pm$ 711,0 mU/24h und an Tag -1 2584,2 $\pm$ 782,3 mU/24h betrug, ergab sich für Tag 1 3342,4 $\pm$ 1111,5 mU/24h. Die AAP-Enzymurie stieg am 2. Tag der Applikation weiter an (3547,2 $\pm$ 1310,9 mU/24h), ab dem 3. Applikationstag fiel sie wieder ab.
Die Darstellung der AAP-Enzymurie in mU/ml Harn (Abbildung 20, Tabelle 29)zeigt, daß dieser geringgradige Effekt offensichtlich diurese-unabhängig war: Die AAP-Aktivität im Harn betrug an den Leerwerttagen -2 und -1 2,09 $\pm$ 0,36 und 2,20 $\pm$ 0,52 mU/ml. An den Tagen der Cefoperazon-Applikationen (1, 2, 3) stiegen die Werte auf 2,47 $\pm$ 0,58, 2,80 $\pm$ 0,57 und 2,71 $\pm$ 0,54 mU/ml. Der höchste Wert trat am 1. Tag nach Cefoperazon-Applikation (4) mit 2,85 $\pm$ 0,75 mU/ml auf, danach fielen die Aktivitäten wieder langsam ab.
Im zweiseitigen Wilcoxon-Test für Paardifferenzen konnte gezeigt werden, daß die Nullhypothese H_o: gleiche Werte der AAP-Aktivität (in mU/24h und mU/ml Harn) für die Leerwerttage -2 und -1 auf dem 5% - Niveau nicht zu widerlegen war.
Beim Vergleich der AAP-Enzymurien (in mU/24h und mU/ml) der Mittelwerte der Tage -2, -1 mit dem ersten Tag der Cefoperazon-Applikation (1) ergab sich im Wilcoxon-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α = 0,05 ein signifikanter Unterschied.

Die Maxima-Kurve (Abbildung 21) der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn an den Tagen der Cefoperazon-Applikation und dem ersten darauffolgenden Tag zeigt, daß ein Teil der Probanden Werte erreichte, die deutlich über der Normalausscheidung liegen. Ein anderer Teil der Probanden hatte aber an keinem Tag eine aus dem Normalbereich herausfallende Enzymurie. Es erschien deshalb sinnvoll, (ähnlich wie bei Cephacetril, 57) die Probanden nach ihrer individuellen Reaktion in Responder

und Non-Responder zu unterteilen. Als Kriterien für die RESPONDER-GRUPPE wurden definiert:

> ein Anstieg der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn an mindestens einem der Tage 1, 2 oder 3 auf Werte > 4000 mU/24h oder mindestens 50% über den Mittelwert der beiden Leerwerttage (-2, -1) dieses Probanden ohne entsprechenden Anstieg des Harnvolumens.

Die nach diesen Kriterien definierte Responder-Gruppe (8 Probanden) wies unter Cefoperazon-Therapie einen deutlichen Anstieg der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn auf (Abbildung 22, Tabelle 30 und 31). Das Maximum der AAP-Ausscheidung wurde mit 4336,5 $\pm$ 1088,0 mU/24h am 2. Applikationstag erreicht, am 3. Applikationstag fielen die Werte bereits wieder auf 3389,8 $\pm$ 692,5 mU/24h ab. Bei der Darstellung der AAP-Aktivitäten in mU/ml Harn (Abbildung 23, Tabelle 32) zeigte sich ebenfalls ein Anstieg unter Cefoperazon-Therapie gegenüber den Leerwerttagen. Die höchste Aktivität betrug 2,99 $\pm$ 0,32 mU/ml und trat an Tag 3 auf. Der nachfolgende Abfall der Aktivitäten in mU/ml erfolgte langsam.
Beim Vergleich der AAP-Enzymurie (in mU/24h und mU/ml) der Mittelwerte der Leerwerttage -2, -1 und Tag 1 ergaben sich im Wilcoxon-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ auch bei der Responder-Gruppe signifikante Unterschiede.

Bei der NON-RESPONDER-GRUPPE (12 Probanden) war bei der Darstellung der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn (Abbildung 24, Tabelle 33 und 34) nur ein sehr geringer Anstieg unter Cefoperazon-Applikation zu erkennen. Die Darstellung der AAP-Ausscheidung in mU/ml (Abbildung 25, Tabelle 35) zeigte bei der Non-Responder-Gruppe eine geringe Erhöhung am 2. Tag der Cefoperazon-Applikationen bei einem insgesamt uncharakteristischen Verlauf.
Im zweiseitigen Wilcoxon-Test für Paardifferenzen konnte gezeigt werden, daß bei der Non-Responder-Gruppe die Nullhypothese H_0: gleiche Werte der AAP-Enzymurie (in mU/24h und mU/ml Harn) für den Mittelwert der Leerwerttage -2, -1 und den Tag 1 auf dem 5% - Niveau nicht zu widerlegen war.

Erwähnenswert schien der Verlauf der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn bei dem Responder Proband Nr. 9 (Abbildung 26, Tabelle 27,28). Neben dem deutlichen, sofortigen Anstieg der AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation auf 5878 mU/24h an Tag 1 ist ein noch stärkerer Anstieg auf 6554 mU/24h an Tag 6 zu verzeichnen.
Eine Befragung ergab, daß der Proband an diesem Tag bei einem Fußballspiel einer großen körperlichen Belastung ausgesetzt war. Alterationen der Niere durch körperliche Belastungen sind bekannt (204) und äußern sich z. B. in der "Marsch-hämoglobinurie" und "Marschalbuminurie". Es erschien deshalb plausibel, die hohe AAP-Enzymurie an diesem Tag dem Fußball-spiel zuzuordnen. Die Werte dieses Probanden an Tag 6 fanden deshalb keinen Eingang in die statistischen Auswertungen, um die Werte nach Cefoperazon-Applikation nicht zu verfälschen.

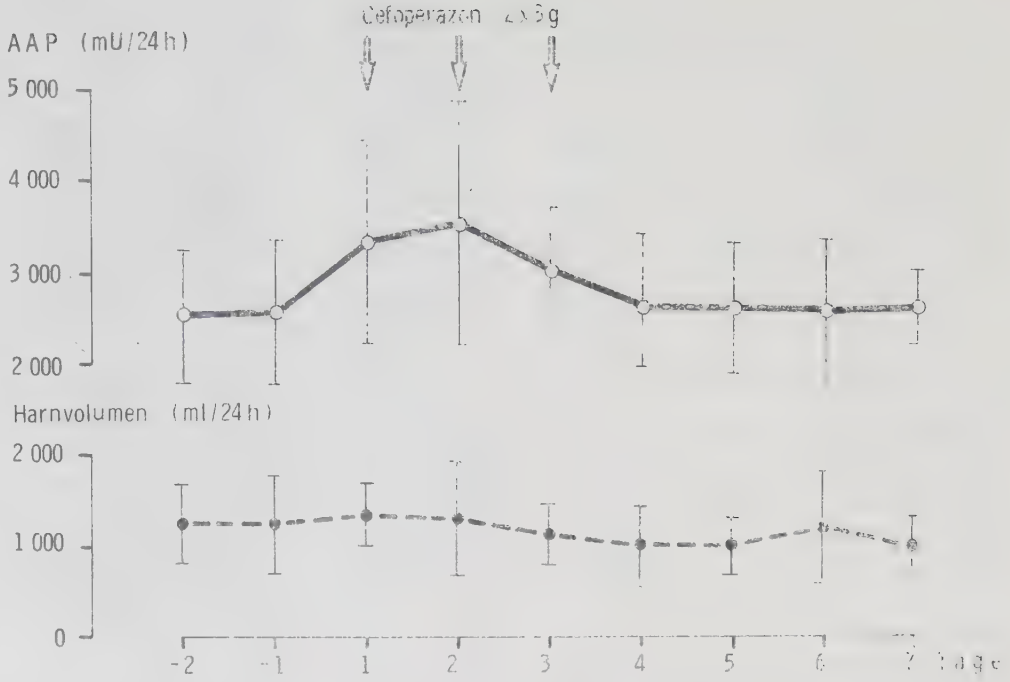


Abb. 19 AAP im 24-h-Urin und 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 20 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Probanden	-2 mU/24h	-1 mU/24h	1 mU/24h	2 mU/24h	3 mU/24h	4 mU/24h	5 mU/24h	6 mU/24h	7 mU/24h	Mittelwert von -1 -2 mU/24h
1 H.G. 73 kg 183 cm 22 J.	2393	3267	4549	4489	2804	2869	2833	3001	2842	2830
2 W.J. 84 kg 184 cm 23 J.	2524	3056	3684	3143	2950	2962	1862	2206	2351	2790
3 K.M. 66,5kg 183 cm 30 J.	2627	2507	2722	2971	3127	2828	2302	2040	3049	2567
4 B.M. 72 kg 182 cm 25 J.	2995	2962	3806	3733	3391	3683	3306	3608	3121	2978,5
5 G.R. 79,5kg 185 cm 23 J.	1697	2515	2847	3870	3919	2857	3916	4359	2387	2106
6 D.B. 59 kg 162 cm 27 J.	2813	2268	4496	3466	3589	2987	2755	3336	2360	2540,5
7 S.A. 75 kg 174 cm 22 J.	2289	2502	2087	2481	2472	2886	2892	2864	2187	2395,5
8 S.M. 64 kg 170 cm 27 J.	2879	2355	4503	2608	3415	2648	1900	2167	2589	2617
9 M.M. 67 kg 170 cm 23 J.	1893	2098	5878	5612	4089	1956	2967	(6554)	3361	1995,5
10 M.M. 67 kg 170 cm 23 J.	2964	2889	4401	4338	3483	1626	2967	2035	2460	2926,5
11 F.Z. 88 kg 190 cm 38 J.	3288	3754	2531	1859	3463	3148	3157	3303	-	3521
12 M.M. 80 kg 178 cm 26 J.	1688	1883	2793	3273	2008	1863	1757	1667	-	1785,5
13 S.H. 80 kg 182 cm 41 J.	2752	2651	4097	5811	3442	2550	3800	2396	-	2701,5
14 S.A. 84 kg 190 cm 26 J.	3958	4553	3430	6374	2959	3513	3172	3796	-	4255,5
15 B.D. 72 kg 180 cm 21 J.	2309	1392	-	2583	2478	2153	2001	1794	-	2122
16 W.T. 65 kg 180 cm 20 J.	2934	1935	1947	2613	1637	1591	1466	1769	-	2434,5
17 B.T. 72 kg 172 cm 23 J.	1732	2335	2653	2260	3191	2770	2955	1983	-	2033,5
18 S.F.T. 73 kg 194 cm 23 J.	1838	2719	2226	1792	2109	1483	1911	1872	-	2278,5
19 B.T. 70 kg 183 cm 24 J.	1251	1021	1674	2977	2257	2359	1844	2415	-	1136
20 K.W. 76 kg 180 cm 24 J.	3745	3021	3181	4691	3958	4580	3005	3189	-	3383
n	20	20	19	20	20	20	20	19	10	20
$\bar{x}$	2528,5	2584,2	3342,4	3547,2	3037,1	2665,6	2638,5	2621,1	2670,7	2569,9
s	711,0	782,3	1111,5	1310,9	690,9	766,3	708,1	793,0	396,7	675,7
V_k	28,1	30,3	33,2	36,9	22,7	28,7	26,8	30,3	14,9	26,3
$s_{\bar{x}}$	159,0	174,9	255,0	293,1	154,5	171,3	158,3	181,9	125,4	151,1

Tabelle 27 AAP im 24-h-Urin vor, im Verlauf und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 20 männlichen Probanden.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP in mU/24h; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient % ; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Probanden	Tag -2 ml/24h	Tag -1 ml/24h	2x3g Cefoperazon/die Tag 1 ml/24h	Tag 2 ml/24h	Tag 3 ml/24h	Tag 4 ml/24h	Tag 5 ml/24h	Tag 6 ml/24h	Tag 7 ml/24h	Mittelwert von -2, -1 ml/24 h
1	1090	1770	1290	1040	790	960	1360	1620	930	1430
2	500	1720	1850	1000	2110	1670	1480	1520	1380	1610
3	1110	1020	1120	910	1120	900	630	980	1100	1065
4	1500	1830	1620	1140	1 30	1300	1170	1760	1200	1665
5	920	1480	1470	1930	[illegible]	980	1620	[illegible]	[illegible]	[illegible]
6	1780	640	1940	1180	[illegible]	780	880	1560	600	1210
7	1440	1050	830	850	900	990	1040	1160	640	[illegible]
8	1420	840	1380	950	1250	800	590	680	1310	1
9	740	790	1660	1660	[illegible]	650	940	(910)	[illegible]	71
10	1940	1380	1370	1730	1960	560	1040	600	1110	1660
11	1850	1440	1031	685	1140	1180	1270	970	-	1380
12	960	1000	1140	1120	94	480	490	580		1
13	1780	1500	1815	1680	1 90	1440	1300	1120	-	1390
14	940	2620	1745	3480	1760	1900	1220	2560	-	2
15	1040	650	-	1010	1 20	1 20	760	800	-	8
16	1320	920	1365	1210	1 30	620	740	820	-	1 0
17	850	1100	1190	870	10	1340	1000	900	-	9
18	920	1480	950	760	850	720	750	820	-	1 0
19	600	510	835	1150	980	1 00	800	870	-	7
20	1520	1100	1085	1930	1 30	1 60	1520	2670	-	1
n	20	20	19	20	20	20	20	19	10	
$\bar{x}$	1249,5	1247,5	1357,2	1311,9	1148,5	1016,5	1 7,5	1 7,	1 0	1
s	4 5	543,0	337,9	63 ,0	311,9	44 ,1	31 ,7	611,7	1 0,1	6
V_k	3 ,	43,5	24,9	46,	2 ,1	43,9	1 ,0	49,8	2 ,	
$s_{\bar{x}}$	9 ,1	121,2	77,5	14 ,	1 ,7	9 ,9	1 ,0	40,3	1 ,7	

Tabelle 14: Volumina des 24-h-Harns von 20 Probanden vor und während der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 20 männlichen Probanden.

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Harnvolumina in ml/24h; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

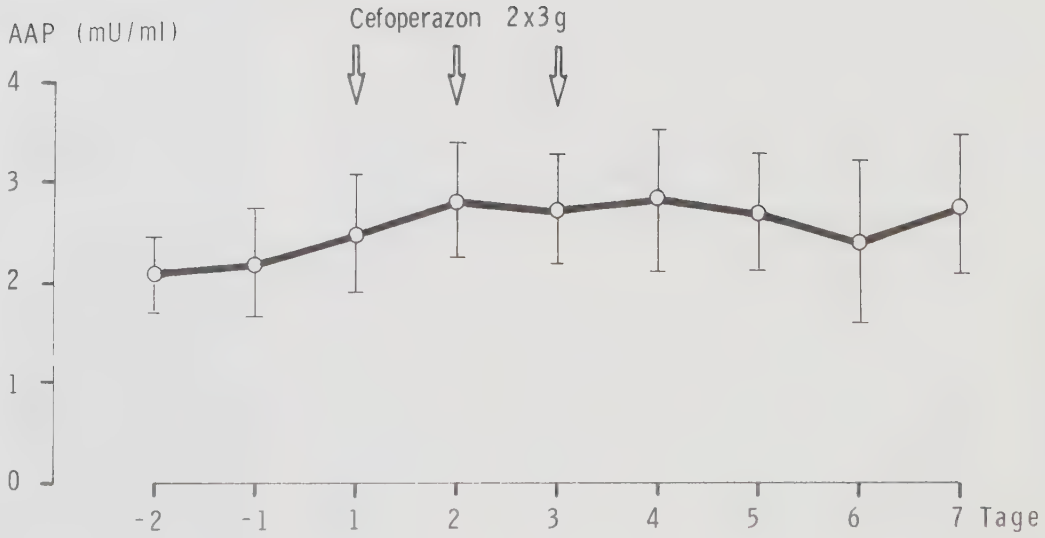


Abb. 20 AAP im 24-h-Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 20 männlichen Probanden.
Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband	Tag -2 mU/ml	Tag -1 mU/ml	2x3g Cefoperazon/die Tag 1 mU/ml	Tag 2 mU/ml	Tag 3 mU/ml	Tag 4 mU/ml	Tag 5 mU/ml	Tag 6 mU/ml	Tag 7 mU/ml
1	2,20	1,85	3,53	4,32	3,55	2,99	2,08	1,85	3,06
2	1,68	1,78	1,99	3,14	1,40	1,77	1,26	1,45	1,70
3	2,37	2,46	2,43	3,26	2,79	3,14	3,66	2,08	2,77
4	2,00	1,62	2,35	3,27	2,55	2,71	2,83	2,05	2,48
5	1,85	1,70	1,94	2,01	2,95	2,92	2,42	1,98	2,91
6	1,58	3,54	2,32	2,94	3,45	3,83	3,13	2,14	3,03
7	1,51	2,36	2,51	2,92	2,75	3,04	2,78	2,45	3,42
8	2,01	2,10	3,26	2,75	2,73	3,31	3,22	3,19	1,98
9	2,25	3,06	3,54	3,38	2,96	3,01	3,16	(7,20)	3,11
10		2,64	3,21	2,51	3,35	2,90	2,85	3,39	2,21
11	2,[illegible]	2,61	2,45	2,71	3,04	2,67	2,49	3,41	-
12	2,[illegible]	1,89	2,45	2,92	2,71	3,88	3,66	2,87	
13		1,71	2,26	3,16	3,12	1,31	2,92	2,14	-
14	1,[illegible]	1,69	1,97	1,84	2,[illegible]	1,85	2,50	1,43	-
15	2,[illegible]	2,11	-	2,[illegible]	3,16	3,47	2,63	2,24	-
16	1,[illegible]	2,10	1,43	2,[illegible]	1,[illegible]	2,56	1,98	2,16	-
17	2,[illegible]	2,[illegible]	2,23	2,63	2,90	2,07	2,95	2,20	
18	2,[illegible]	1,[illegible]	1,24	2,[illegible]	2,22	2,06	2,55	2,28	-
19	1,[illegible]	1,[illegible]	1,79	2,[illegible]	2,[illegible]	4,21	2,31	4,74	-
20	1,91	2,75	2,93	2,43	2,59	3,37	2,28	1,54	-
n	20	20	20	20	20	20	20	19	10
$\bar{x}$	2,[illegible]	2,08	2,47	2,[illegible]	2,[illegible]	2,85	2,69	2,40	2,76
s	0,[illegible]	0,54	0,56	0,57	0,[illegible]	0,75	0,57	0,81	0,68
V_K	17,2	22,6	23,5	20,4	19,9	26,4	21,1	33,9	24,6
$s_{\bar{x}}$	0,[illegible]	0,12	0,13	0,13	0,12	0,17	0,13	0,19	0,22

Tabelle [illegible]: AAP im 24-h-Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 20 männlichen Probanden.
n = Stichprobenumfang, $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im 24-h-Urin in mU/ml, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient [%], $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

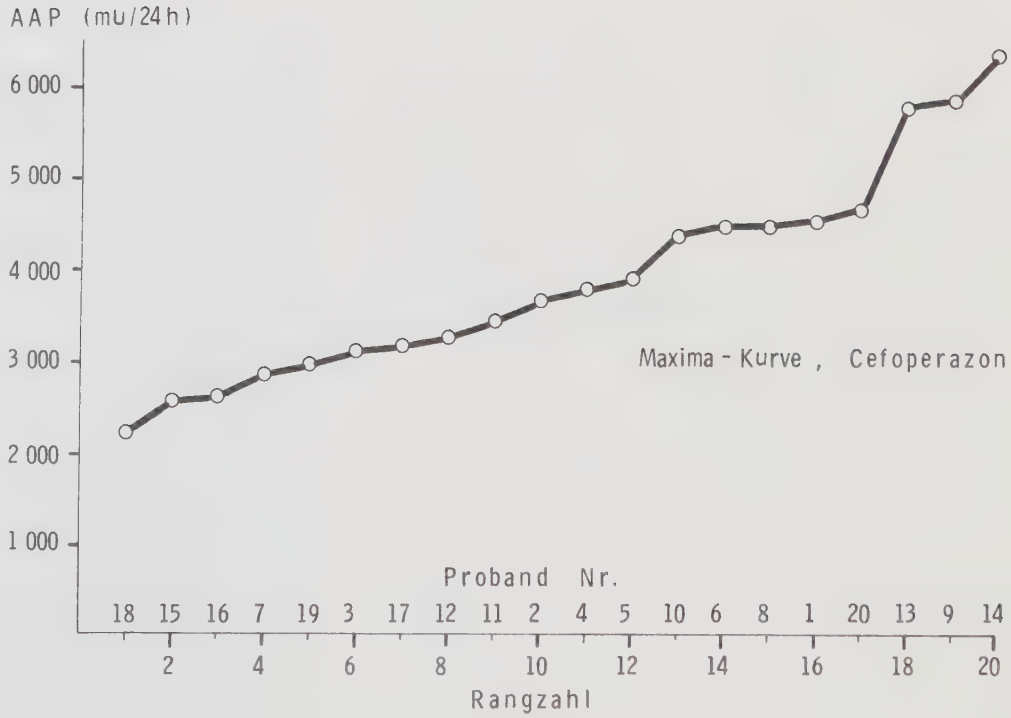


Abb. 21 Höchste Einzelwerte der AAP-Ausscheidung im 24-h-Urin an den 3 Tagen der Cefoperazon-Applikationen und dem 1. darauffolgenden Tag bei 20 männlichen Probanden.

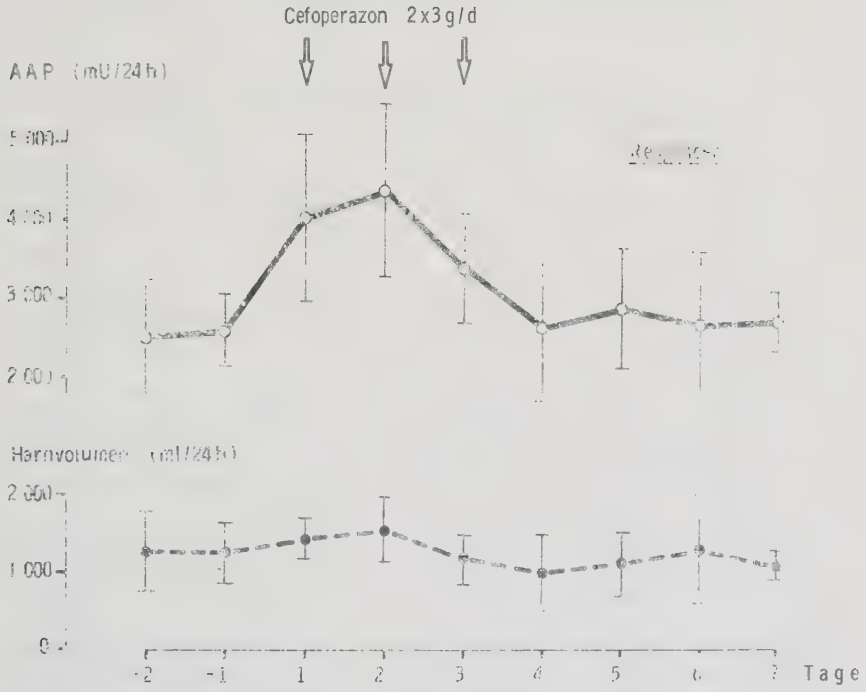


Abb. 2.: AAP im 24-h-Urin und 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der RESPONDER-Gruppe (8 männliche Probanden).
Mittelwerte und Standardabweichungen.

RESPONDER-GRUPPE

Proband Nr.	Tag -2 mU/24h	Tag -1 mU/24h	2x3 g Cefoperazon/die Tag 1 mU/24h	Tag 2 mU/24h	Tag 3 mU/24h	Tag 4 mU/24h	Tag 5 mU/24h	Tag 6 mU/24h	Tag 7 mU/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2,-1) mU/24h
1	2393	3267	4549	4489	2804	2869	2833	3001	2842	2830
5	1697	2515	2847	3870	3919	2857	3916	4359	2387	2106
8	2879	2355	4503	2608	3415	2648	1900	2167	2589	2617
9	1893	2098	5878	5612	4089	1956	2967	(6554)	3361	1995,5
10	2964	2889	4401	4338	3483	1626	2967	2053	2460	2926,5
12	1688	1883	2793	3273	2008	1863	1757	1667	-	1785,5
13	2752	2651	4097	5811	3442	2550	3800	2396	-	2701,5
20	3745	3021	3181	4691	3958	4580	3005	3189	-	3383
n	8	8	8	8	8	8	8	7	5	8
$\bar{x}$	2501,4	2584,9	4031,0	4336,5	3389,8	2618,6	2893,1	2687,7	2727,8	2543,1
s	722,7	469,0	1049,0	1088,0	692,5	923,3	772,1	909,8	384,1	538,5
V_k	28,9	18,1	26,0	25,1	20,4	35,3	19,8	33,8	14,1	21,2
$s_{\bar{x}}$	255,5	165,8	370,9	384,7	244,8	326,4	273,0	343,9	171,8	190,4

Tabelle 30 AAP im 24 h-Urin vor, im Verlauf und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Responder-Gruppe (8 männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP in mU/24h; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

RESPONDER-GRUPPE

Proband Nr.	Tag -2 ml/24h	Tag -1 ml/24h	Tag 1 ml/24h	Tag 2 ml/24h	Tag 3 ml/24h	Tag 4 ml/24h	Tag 5 ml/24h	Tag 6 ml/24h	Tag 7 ml/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) ml/24h
1	1090	1770	1290	1040	720	960	1360	1620	930	1430
5	920	1480	1470	1930	1330	980	1620	2200	820	1200
8	1420	840	1380	950	1250	800	590	680	1310	1130
9	740	690	1660	1660	1380	650	940	(910)	1080	715
10	1940	1380	1370	1730	1060	560	1040	600	1110	1660
12	560	1000	1140	1120	740	480	480	580	-	780
13	1280	1500	1815	1680	1100	1940	1300	1120	-	1390
20	1920	1100	1085	1930	1530	1360	1320	2070	-	1510
n	8	8	8	8	8	8	8	7	5	8
$\bar{x}$	1233,8	1220,0	1401,3	1505,0	1147,5	966,3	1061,3	1267,1	1050,0	1226,9
s	510,4	370,8	246,4	403,4	279,8	482,9	395,9	698,0	186,7	339,6
V_k	41,4	30,4	17,6	26,8	24,4	50,0	36,6	55,1	17,8	27,7
$s_{\bar{x}}$	180,5	131,1	87,1	142,6	98,9	176,7	140,0	263,8	83,5	120,1

Tabelle 31 Volumina des 24 h-Urins vor, während und nach der [illegible] mit 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Responder-Gruppe (8 männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = [illegible]; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

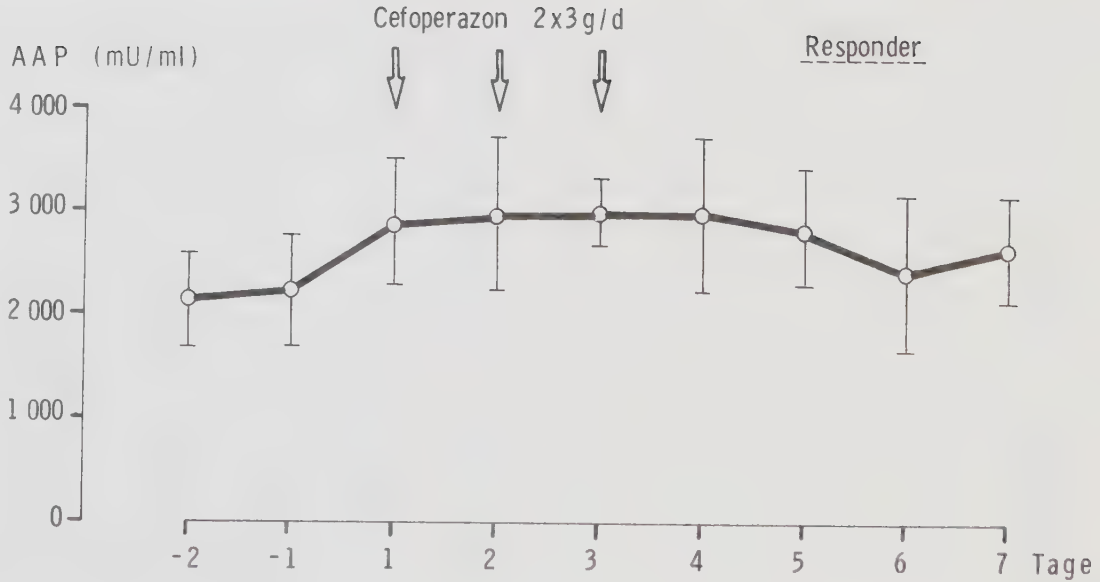


Abb. 23 AAP im 24-h-Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der RESPONDER-Gruppe (8 männliche Probanden). Mittelwerte und Standardabweichungen.

SPONDER-GRUPPE

oband	Tag -2 mU/ml	Tag -1 mU/ml	2x3g Cefoperazon/die Tag 1 mU/ml	Tag 2 mU/ml	Tag 3 mU/ml	Tag 4 mU/ml	Tag 5 mU/ml	Tag 6 mU/ml	Tag 7 mU/ml
l	2,20	1,85	3,53	4,32	3,55	2,99	2,08	1,85	3,06
5	1,85	1,70	1,94	2,01	2,95	2,92	2,42	1,98	2,91
3	2,03	2,80	3,26	2,75	2,73	3,31	3,22	3,19	1,98
9	2,56	3,04	3,54	3,38	2,96	3,06	3,16	(7,20)	3,11
)	1,53	2,09	3,21	2,51	3,29	2,90	2,85	3,39	2,22
2	2,98	1,88	2,45	2,92	2,71	3,88	3,66	2,87	-
3	2,15	1,77	2,26	3,46	3,13	1,31	2,92	2,14	-
)	1,95	2,75	2,93	2,43	2,59	3,37	2,28	1,54	-
1	8	8	8	8	8	8	8	7	5
x	2,16	2,24	2,89	2,97	2,99	2,97	2,82	2,42	2,66
s	0,45	0,54	0,61	0,73	0,32	0,74	0,53	0,72	0,52
c	20,7	24,1	21,0	24,5	10,9	25,1	18,9	29,7	19,6
x	0,16	0,19	0,22	0,26	0,11	0,26	0,19	0,27	0,23

Tabelle 32 AAP im 24 h-Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Responder-Gruppe (8 männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im 24 h-Urin in mU/ml; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient %; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

NON-RESPONDER-GRUPPE

Proband Nr.	Tag -2 mU/24h	Tag -1 mU/24h	2x3 g Cefoperazon/die Tag 1 mU/24h	Tag 2 mU/24h	Tag 3 mU/24h	Tag 4 mU/24h	Tag 5 mU/24h	Tag 6 mU/24h	Tag 7 mU/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2, -1) mU/24h
2	2524	3056	3684	3143	2950	2962	1862	2206	2351	2790
3	2627	2507	2722	2971	3127	2828	2303	2040	3049	2567
4	2995	2962	3806	3733	3391	3683	3306	3608	3121	2978,5
6	2813	2268	4496	3466	3589	2987	2755	3336	2360	2540,5
7	2289	2502	2087	2481	2472	2886	2892	2864	2187	2395,5
11	3288	3754	2531	1859	3463	3148	3157	3303	-	3521
14	3958	4553	3430	6374	2959	3513	3172	3796	-	4255,5
15	2309	1392	-	2583	2478	2153	2001	1794	-	2122
16	2934	1935	1947	2613	1637	1591	1466	1769	-	2434,5
17	1732	2335	2653	2260	3191	2770	2955	1983	-	2033,5
18	1838	2719	2226	1792	2109	1483	1911	1872	-	2278,5
19	1251	1021	1674	2977	2257	2359	1844	2415	-	1136
n	12	12	11	12	12	12	12	12	5	12
$\bar{x}$	2546,5	2583,7	2841,5	3021,0	2714,8	2696,9	2469,0	2582,2	2613,6	2587,7
s	734,7	957,7	893,4	1208,2	577,9	685,0	638,8	756,0	436,6	776,7
V_k	28,9	37,1	31,4	39,9	21,3	25,4	25,9	29,3	16,7	30,0
$s_{\bar{x}}$	212,1	276,5	269,4	348,8	166,8	197,7	184,4	218,5	195,3	224,2

Tabelle 33 AAP im 24 h-Urin vor, im Verlauf und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Non-Responder-Gruppe (12 männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP in mU/24h; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

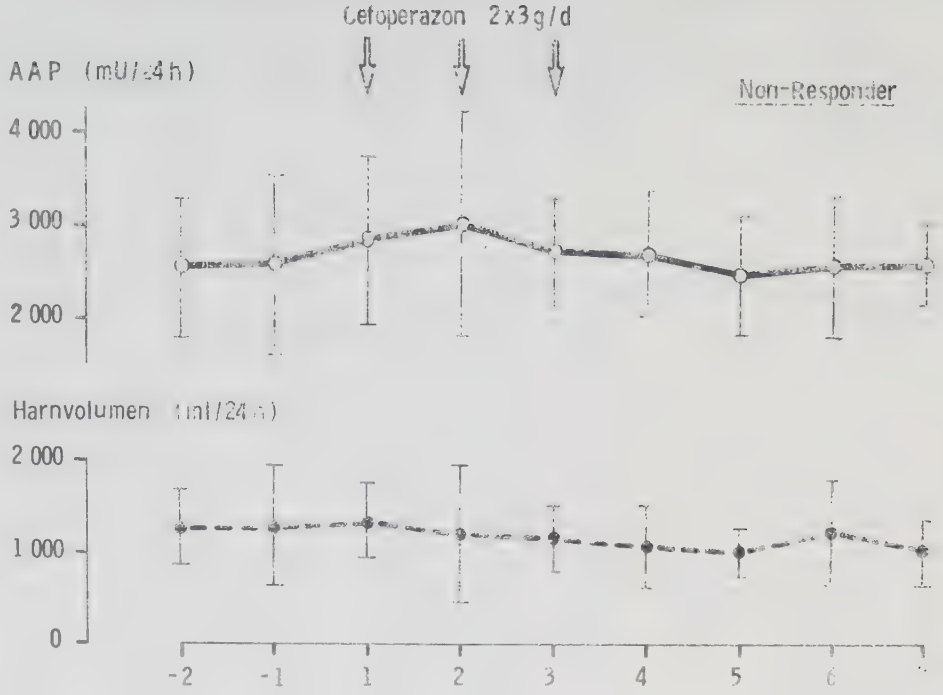


Abb. 24 AAP im 24-h-Harn und 24-h-Harnvolumina vor, während und nach Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Non-Responder-Gruppe (12 männliche Probanden). Mittelwerte und Standardabweichungen.

NON-RESPONDER-GRUPPE

Proband Nr.	Tag -2 ml/24h	Tag -1 ml/24h	2x3 g Cefoperazon/die Tag 1 ml/24h	Tag 2 ml/24h	Tag 3 ml/24h	Tag 4 ml/24h	Tag 5 ml/24h	Tag 6 ml/24h	Tag 7 ml/24h	Mittelwert beider Leerwerttage (-2,-1) ml/24h
2	1500	1720	1850	1000	2110	1670	1480	1520	1380	1610
3	1110	1020	1120	910	1120	900	630	980	1100	1065
4	1500	1830	1620	1140	1330	1360	1170	1760	1260	1665
6	1780	640	1940	1180	1040	780	880	1560	600	1210
7	1440	1060	830	850	900	950	1040	1160	640	1250
11	1320	1440	1031	685	1140	1180	1270	970	-	1380
14	1840	2820	1745	3460	1160	1900	1220	2660	-	2330
15	1040	650	-	1020	780	620	760	800	-	845
16	1220	920	1365	1240	970	620	740	820	-	1070
17	850	1100	1190	860	1330	1340	1000	900	-	975
18	920	1480	950	760	950	720	750	820	-	1200
19	600	510	935	1150	980	560	800	510	-	555
n	12	12	11	12	12	12	12	12	5	12
$\bar{x}$	1260,0	1265,8	1325,1	1187,9	1150,8	1050,0	978,3	1205,0	996,0	1262,9
s	375,4	647,3	400,4	736,5	343,8	439,9	262,1	587,3	357,6	454,9
V_k	29,8	51,2	30,2	61,9	29,9	41,9	26,8	48,7	35,8	36,0
$s_{\bar{x}}$	108,4	186,9	120,7	212,6	99,2	127,0	75,7	169,5	159,9	131,3

Tabelle 34 Volumina des 24 h-Urins vor, im Verlauf und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Non-Responder-Gruppe (12 Männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina in ml/24h; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

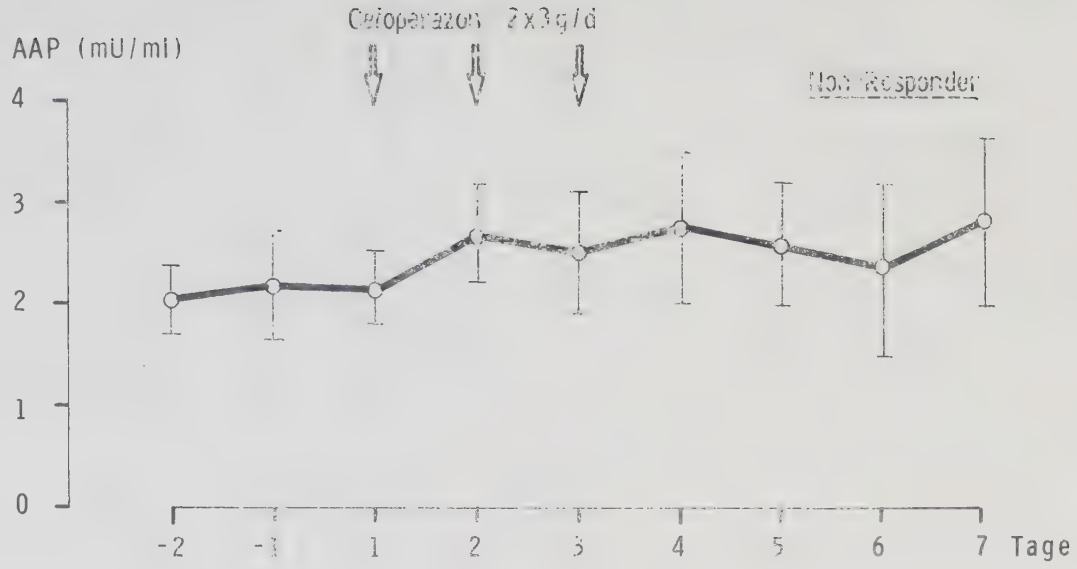


Abb. 25 AAP im 24-h-Urin in mU/mi vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der NON-Responder-Gruppe (12 männliche Probanden). Mittelwerte und Standardabweichungen.

NON-RESPONDER-GRUPPE

Proband	Tag -2 mU/ml	Tag -1 mU/ml	2x3g Cefoperazon/die Tag 1 mU/ml	Tag 2 mU/ml	Tag 3 mU/ml	Tag 4 mU/ml	Tag 5 mU/ml	Tag 6 mU/ml	Tag 7 mU/ml
2	1,68	1,78	1,99	3,14	1,40	1,77	1,26	1,45	1,70
3	2,37	2,46	2,43	3,26	2,79	3,14	3,66	2,08	2,77
4	2,00	1,62	2,35	3,27	2,55	2,71	2,83	2,05	2,48
6	1,58	3,54	2,32	2,94	3,45	3,83	3,13	2,14	3,93
7	1,59	2,36	2,51	2,92	2,75	3,04	2,78	2,45	3,42
11	2,49	2,61	2,45	2,71	3,04	2,67	2,49	3,41	-
14	2,15	1,61	1,97	1,84	2,55	1,85	2,60	1,43	-
15	2,22	2,14	-	2,53	3,18	3,47	2,63	2,24	-
16	2,40	2,10	1,43	2,11	1,69	2,56	1,98	2,16	-
17	2,04	2,12	2,23	2,63	2,40	2,07	2,95	2,20	-
18	2,00	1,84	2,34	2,36	2,22	2,06	2,55	2,28	-
19	2,09	2,00	1,79	2,59	2,30	4,21	2,31	4,74	-
n	12	12	11	12	12	12	12	12	5
$\bar{x}$	2,05	2,18	2,16	2,69	2,53	2,78	2,60	2,39	2,86
s	0,31	0,53	0,33	0,45	0,59	0,79	0,59	0,89	0,86
V_k	15,0	24,4	15,4	16,6	23,2	28,3	22,9	37,4	30,1
$s_{\bar{x}}$	0,09	0,15	0,10	0,13	0,46	0,23	0,17	0,26	0,38

Tabelle 35 AAP im 24 h-Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei der Non-Responder-Gruppe (12 männliche Probanden).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im 24 h-Urin in mU/ml; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

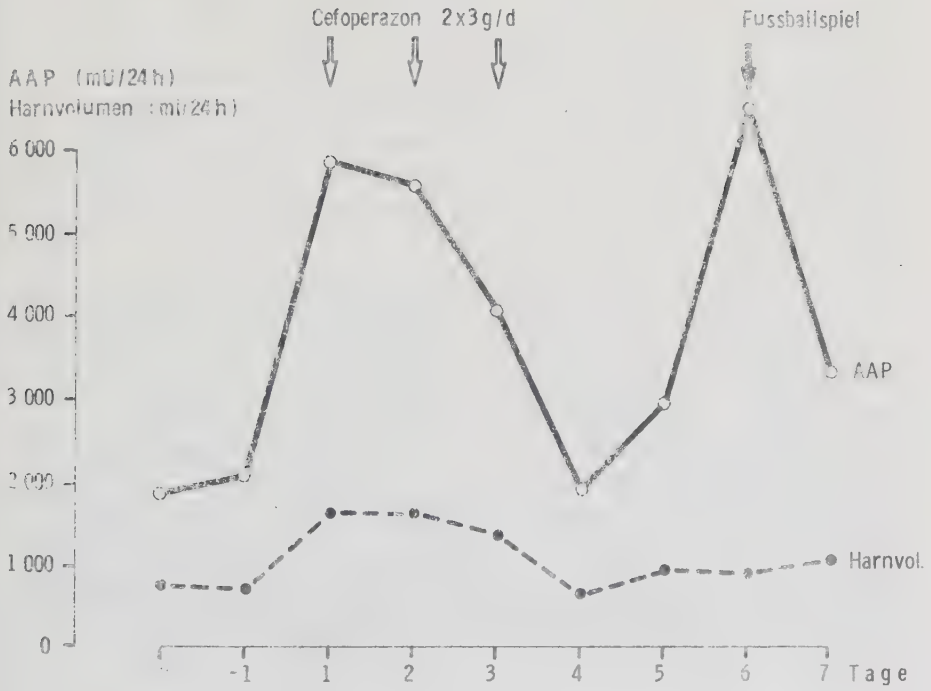


Abb. 26 AAP im 24-h-Urin sowie 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei Proband Nr. 9.

7.3.2. IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Bei einem Probanden der Non-Responder-Gruppe und einem Probanden der Responder-Gruppe erfolgte der immunologische Nachweis der AAP in Harnkonzentraten und die Ultrazentrifugation zum Nachweis von Membranfragmenten (siehe 7.3.3.). Der Proband der Non-Responder-Gruppe wurde streng zufällig ausgewählt (Nr. 7). Bei der Responder-Gruppe wurde Proband Nr. 9 ausgewählt, zumal dieser Proband erstens zu den Respondern mit relativ starkem AAP-Anstieg gehörte und deshalb eher ein positiver Nachweis von Membranfragmenten zu erwarten war als bei einem Responder mit relativ geringem AAP-Anstieg und zweitens dieser Proband an Tag 6 als interessanten Nebeneffekt eine erhöhte AAP-Enzymurie nach starker körperlicher Anstrengung aufwies.
Die Ergebnisse des immunologischen Nachweises der AAP in Harnkonzentraten stehen in Übereinstimmung mit den kinetisch ermittelten AAP-Aktivitäten der entsprechenden Nativ-Harnproben. Etwa ab einer kinetisch ermittelten AAP-Aktivität von 3 mU/ml im Nativharn war der immunologische Nachweis in dem entsprechenden Harnkonzentrat positiv. Dies war bei dem Non-Responder Proband 7 nur an einem Tag der Fall, während der immunologische Nachweis der AAP bei dem Responder Proband 9 an den Tagen der Cefoperazon-Applikationen sowie an den zwei darauffolgenden Tagen positiv ausfiel. Auch an dem Tag der bei körperlicher Belastung aufgetretenen erhöhten AAP-Enzymurie (Tag 6) zeigte sich eine deutliche Bande.

Antigen	Proband	Tag	Cefoperazon-Applikation	AAP-Aktivität mU/ml	immunolog. Nachweis
1	7	-2		1,58	-
2		-1		2,36	-
3		1	2 x 3 g	2,51	-
4		2	2 x 3 g	2,92	-
5		3	2 x 3 g	2,75	-
6		4		3,04	-
7		5		2,78	-
8		6		2,47	-
9		7		3,42	+
10	9	-2		2,56	-
11		-1		3,04	-
12		1	2 x 3 g	3,54	+++
13		2	2 x 3 g	3,38	++
14		3	2 x 3 g	2,96	+
15		4		3,01	+
16		5		3,16	+
17		6		7,20	++
18		7		3,11	(+)
19	AAP-Standard 0,15%, 10 µl				+
20	AAP-Standard 0,15%, 20 µl				+

Tabelle 36 Zusammenhang zwischen den kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten und des immunologischen Nachweises bei den Cefoperazon-Probanden 7 (Non-Responder) und 9 (Responder).
(vgl. Foto im Anhang)

7.3.3. ULTRAZENTRIFUGATION ZUM NACHWEIS VON MEMBRANFRAGMENTEN

Nach Ultrazentrifugation der Nativharne der Cefoperazon-Probanden 7 (Non-Responder) und 9 (Responder) wurden im Überstand kinetisch AAP-Aktivitäten bestimmt, die eine Differenz von weniger als 10% gegenüber den vor der Ultrazentrifugation im Nativharn gemessenen AAP-Aktivitäten aufwiesen. Diese Differenzen lagen somit im Bereich des methodischen Fehlers.

Im Sediment konnten nur minimale AAP-Aktivitäten gemessen werden. Die höchste gemessene AAP-Aktivität im Sediment (nach Aufnahme in 1,5 ml 0,1 m Phosphatpuffer pH 7,6) trat bei Proband 9 an Tag 1 auf und betrug 0,35 mU/ml.

7.3.4. NIERENFUNKTIONSPARAMETER

Die Nierenfunktionsparameter (endogene Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff) zeigten bei keinem der Probanden unter den Cefoperazon-Applikationen pathologische Werte.

Proband Nr.	Tag -2	Tag 1	Tag 3	Tag 6
	endogene Kreatinin-Clearance [ml/min. pro 1,73 m^2]			
1	133,0	99,7	106,2	135,3
2	104,0	116,6	104,1	144,0
3	94,0	96,4	81,6	119,0
4	96,8	103,8	96,3	107,4
5	83,3	106,5	95,0	99,3
6	81,1	85,8	96,2	87,4
7	130,8	113,7	110,7	125,4
8	80,2	110,9	119,1	108,0
9	99,0	120,2	115,5	97,3
10	87,6	91,7	114,9	98,6
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	99,0	104,5	104,0	112,2
s	19,0	11,2	11,7	18,2
V_K	19,3	10,7	11,3	16,3
$s_{\bar{x}}$	6,0	3,5	3,7	5,8

Tabelle 37 Endogene Kreatinin-Clearance vor, während und nach der Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an den Tagen 1, 2 und 3 bei 10 männlichen Probanden. n = Stichprobenumfang, $\bar{x}$ = Mittelwert der endogenen Kreatinin-Clearance, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient [%], $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts

7.3.5. BEEINFLUSSUNG DER AAP-AKTIVITÄT DURCH CEFOPERAZON IN VITRO

In Nativ-Harnproben wurden 0,1 - 50 mg Cefoperazon pro ml Harn gelöst. Die Messung der AAP-Aktivitäten vorher und nachher ergab Differenzen unter 5%, die somit im Bereich des methodischen Fehlers lagen. Eine Enzymhemmung der AAP durch Cefoperazon ist demnach nicht anzunehmen.

7.4. FOSFOMYCIN

7.4.1. KINETISCHE BESTIMMUNGEN DER AAP-AKTIVITÄT IN NATIV-HARNPROBEN

Die Differenzen der Meßwerte der Doppelbestimmungen lagen in der Regel unter 5%. In die Auswertung gingen die Mittelwerte ein.
Die Ausscheidung der AAP im Harn bewegte sich bei den auf 24 h bezogenen Werten (Abbildung 27, Tabelle 38, 39) innerhalb des Normalbereichs (<4000 mU/24h). Es zeigt sich dabei und auch bei der Darstellung des Tagesprofils (Abbildung 28, Tabelle 40, 41) die positive Korrelation zwischen AAP-Ausscheidung und Harnvolumen. Die Darstellung der AAP-Aktivität im Harn in mU/ml (Abbildung 29, Tabelle 42) zeigt im Tagesprofil etwas höhere Werte um die Mittagszeit als nachts. Da Fosfomycin morgens, mittags und abends appliziert wurde, und die Erhöhung der AAP-Ausscheidung um die Mittagszeit nicht zu einer Erhöhung der 24-h-Werte führte, scheint es sich dabei um eine normale tageszeitliche Schwankung zu handeln, wie sie auch in der Literatur beschrieben wurde (160).
Die Darstellung der höchsten Einzelwerte der AAP-Ausscheidung im 24-h-Harn aller Fosfomycin-Probanden an den Tagen 1 - 4 (Maxima-Kurve, Abbildung 30) zeigt, daß es bei keinem der Probanden an einem der Tage zu einer pathologischen AAP-Enzymurie kam.

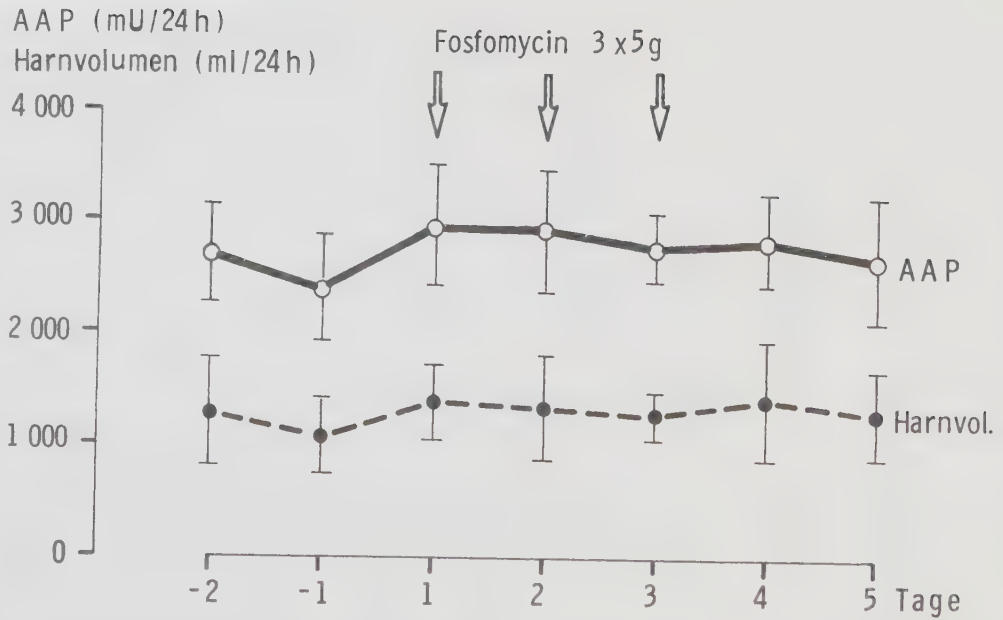


Abb. 27 AAP im 24-h-Urin sowie 24-h-Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 3 x 5 g Fosfomycin an den Tagen 1, 2 und 3 bei 6 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband Nr.	Tag -2 mU/24h	Tag -1 mU/24h	Tag 1 1.+2.h mU/2h	Tag 1 3.+4.h mU/2h	Tag 1 5.+6.h mU/2h	Tag 1 7.+8.h mU/2h	Tag 1 9.+10.h mU/2h	Tag 1 11.+12.h mU/2h	Tag 1 13.+14.h mU/2h	Tag 1 15.-24.h mU/10h	Tag 1 insges. mU/24h	Tag 2 mU/24h	Tag 3 mU/24h	Tag 4 mU/24h	Tag 5 mU/24
1	2260	1774	270	304	221	358	300	378	241	464	2531	3055	2584	2760	2340
2	2480	2725	254	299	343	263	280	257	301	1418	3415	2164	2654	2742	3408
3	2899	2317	177	132	147	467	349	447	505	664	2888	3778	2691	2270	1789
4	3379	2796	136	178	304	314	268	244	426	1271	3141	3047	2401	3463	2663
5	2806	1877	273	202	206	312	155	215	416	346	2125	2637	2981	2650	2835
6	2332	2865	465	240	220	299	465	372	446	1033	3540	2800	3238	3152	2957
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	2692,7	2392,3	262,5	225,8	240,1	335,5	302,8	318,8	389,2	866,0	2940,0	2913,5	2758,2	2839,5	2665
s	421,7	479,7	113,6	68,3	71,1	71,2	102,1	92,7	99,4	440,3	640,4	536,0	301,1	415,3	554
V_k	15,6	20,0	43,1	30,2	29,6	21,2	33,7	29,3	25,5	50,8	18,4	18,4	10,9	14,6	20
$s_{\bar{x}}$	172,2	195,8	46,6	27,9	29,0	29,1	41,7	37,8	40,6	179,8	220,6	218,8	122,9	169,5	226

Tabelle 38 AAP im Urin vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an Tag 1, 2 und 3 (45 mg Fosfomycin).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin; s = Standardabweichung;
V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

roband Nr.	Tag-2 ml/24h	Tag-1 ml/24h	Tag1 1.+2.h ml/2h	Tag1 3.+4.h ml/2h	Tag1 5.+6.h ml/2h	Tag1 7.+8.h ml/2h	Tag1 9.+10.h ml/2h	Tag1 11.+12.h ml/2h	Tag1 13.+14.h ml/2h	Tag1 15.-24.h ml/10h	Tag1 insges. ml/24h	Tag2 ml/24h	Tag3 ml/24h	Tag4 ml/24h	Tag5 ml/2h
1	950	1045	109	112	103	128	131	207	108	273	1171	1265	1240	1315	1325
2	1485	1645	149	153	204	127	133	145	194	775	1980	915	1205	1150	2005
3	1300	755	55	41	34	187	140	181	335	282	1255	2180	1420	865	960
4	2090	1175	42	37	65	96	130	96	210	540	1216	1195	950	2315	1205
5	1105	685	126	74	76	147	51	207	245	215	1141	1355	1475	1605	1050
6	720	1015	152	57	95	229	245	236	133	355	1502	1000	1265	1130	1095
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	1275,0	1053,3	105,5	79,0	96,2	152,3	138,3	178,7	204,2	406,7	1377,5	1318,3	1259,2	1396,7	1273,3
s	479,9	343,8	47,1	45,4	58,2	48,0	61,9	50,7	81,5	212,7	321,9	453,0	185,1	511,5	380,1
V_k	37,6	32,6	44,8	57,5	60,4	31,6	44,9	28,1	40,0	52,5	23,4	34,4	14,7	36,6	29,9
$s_{\bar{x}}$	195,9	140,4	19,2	18,5	23,8	19,6	25,3	20,7	33,3	86,8	131,4	184,9	75,6	208,8	155,2

Tabelle 39 Urinvolumina vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an Tag 1, 2 und 3 (45 g Fosfomycin)

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler.

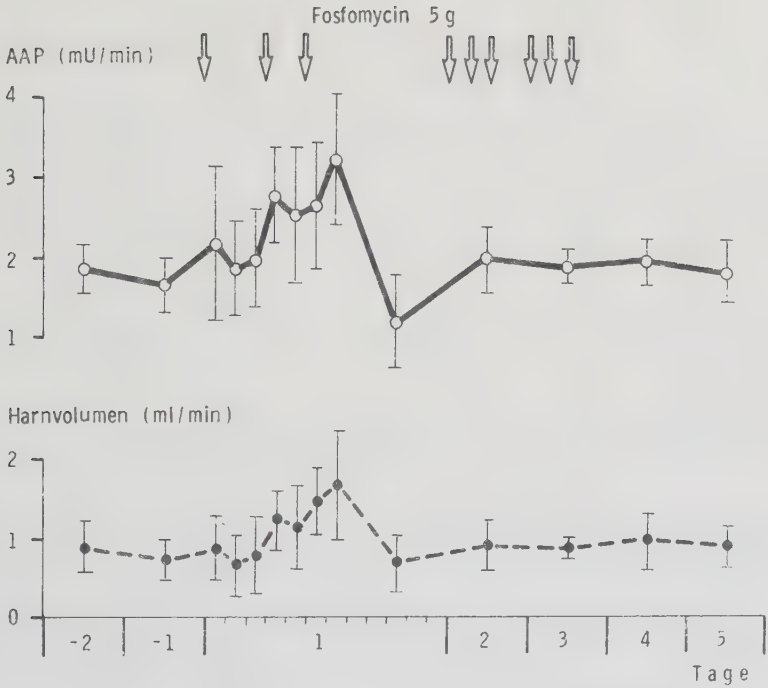


Abb. 28 AAP im Urin in mU/min. sowie Urinvolumina in ml/min. vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an den Tagen 1, 2 und 3 bei 6 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband	Tag-2	Tag-1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag1	Tag2	Tag3	Tag4	Tag5
			1.+2.h	3.+4.h	5.+6.h	7.+8.h	9.+10.h	11.+12.h	13.+14.h	15.-24.h	insges.				
Nr.	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min	mU/min
1	1,57	1,21	2,25	2,53	1,84	2,98	2,50	3,15	2,01	0,77	1,76	2,12	1,79	1,92	1,62
2	1,72	1,89	2,11	2,49	2,86	2,19	2,42	2,14	2,51	0,98	1,72	1,50	1,84	1,90	2,37
3	2,01	1,61	1,48	1,10	1,23	3,89	2,91	3,73	4,20	1,11	2,01	2,62	1,87	1,58	1,24
4	2,35	1,94	1,13	1,49	2,54	2,61	2,23	2,04	3,55	2,12	2,18	2,12	1,67	2,40	1,85
5	1,95	1,30	2,28	1,68	1,71	2,60	1,29	1,80	3,46	0,58	1,48	1,83	2,07	1,84	1,97
6	1,62	1,99	3,87	2,00	1,83	2,49	3,88	3,10	3,72	1,72	2,46	2,00	2,25	2,19	2,05
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	1,87	1,66	2,19	1,88	2,00	2,79	2,54	2,66	3,24	1,21	1,94	2,03	1,92	1,97	1,85
s	0,29	0,34	0,95	0,57	0,59	0,59	0,84	0,77	0,82	0,59	0,35	0,37	0,21	0,29	0,39
V_k	15,5	20,5	43,4	30,3	29,5	21,2	33,5	29,0	25,3	48,8	18,0	18,2	10,9	14,7	21,1
$s_{\bar{x}}$	0,12	0,14	0,39	0,23	0,24	0,24	0,35	0,31	0,33	0,24	0,14	0,15	0,09	0,12	0,16

Tabelle 40 AAP im Urin in mU/min vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an Tag 1, 2 und 3 (45 g Fosfomycin).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin in mU/min.; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

Proband Nr.	Tag-2 ml/min	Tag-1 ml/min	Tag1 1.+2.h ml/min	Tag1 3.+4.h ml/min	Tag1 5.+6.h ml/min	Tag1 7.+8h ml/min	Tag1 9.+10h ml/min	Tag1 11.+12h ml/min	Tag1 13.+14.h ml/min	Tag1 15.-24.h ml/min	Tag1 insges. ml/min	Tag2 ml/min	Tag3 ml/min	Tag4 ml/min	Tag5 ml/mi
1	0,66	0,73	0,91	0,93	0,86	1,07	1,09	1,73	0,90	0,46	0,81	0,88	0,86	0,91	0,92
2	1,03	1,14	1,24	1,28	1,70	1,06	1,11	1,21	1,62	1,29	1,38	0,64	0,84	0,80	1,39
3	0,90	0,52	0,46	0,34	0,28	1,56	1,17	1,51	2,79	0,47	0,87	1,51	0,99	0,60	0,67
4	1,45	0,82	0,35	0,31	0,54	0,80	1,08	0,80	1,75	0,90	0,84	0,83	0,66	1,61	0,84
5	0,77	0,48	1,05	0,62	0,63	1,23	0,43	1,73	2,04	0,36	0,79	0,94	1,02	1,11	0,73
6	0,50	0,70	1,27	0,48	0,79	1,91	2,04	1,97	1,11	0,59	1,04	0,69	0,88	0,78	0,76
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	0,89	0,73	0,88	0,66	0,80	1,27	1,15	1,49	1,70	0,68	0,96	0,92	0,88	0,97	0,89
s	0,33	0,24	0,39	0,38	0,49	0,40	0,51	0,42	0,68	0,35	0,23	0,31	0,13	0,35	0,26
V_k	37,1	32,9	44,3	57,6	61,3	31,5	44,4	28,2	40,0	51,5	24,0	33,7	14,7	36,1	29,2
$s_{\bar{x}}$	0,13	0,10	0,16	0,16	0,20	0,16	0,21	0,17	0,28	0,14	0,09	0,13	0,05	0,14	0,11

Tabelle 41 Urinvolumina in ml/min vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an Tag 1, 2 und 3 (45 g Fosfomycin).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der Urinvolumina in ml/min.; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient % ; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

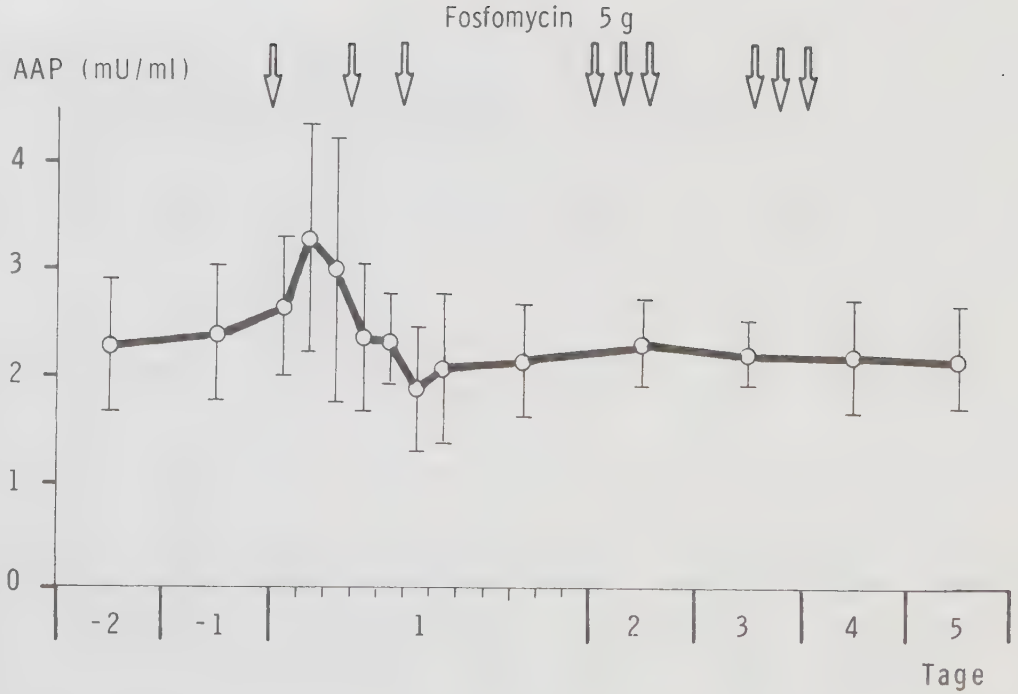


Abb. 29 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an den Tagen 1, 2 und 3 bei 6 männlichen Probanden. Mittelwerte und Standardabweichungen.

Proband Nr.	Tag-2 mU/ml	Tag-1 mU/ml	Tag1 1.+2.h mU/ml	Tag1 3.+4.h mU/ml	Tag1 5.+6.h mU/ml	Tag1 7.+8.h mU/ml	Tag1 9.+10.h mU/ml	Tag1 11.+12.h mU/ml	Tag1 13.+14.h mU/ml	Tag1 15.-24.h mU/ml	Tag1 insges. mU/ml	Tag2 mU/ml	Tag3 mU/ml	Tag4 mU/ml	Tag mU/m
1	2,38	1,67	2,48	2,71	2,15	2,80	2,29	1,83	2,23	1,70	2,16	2,42	2,08	2,10	1,7
2	1,67	1,66	1,70	1,95	1,68	2,07	2,18	1,77	1,55	1,83	1,72	2,37	2,20	2,38	1,7
3	2,23	3,07	3,22	3,22	4,33	2,50	2,49	2,47	1,51	2,36	2,30	1,73	1,89	2,62	1,8
4	1,62	2,38	3,23	4,82	4,68	3,27	2,06	2,55	2,03	2,35	2,58	2,55	2,53	1,50	2,2
5	2,54	2,74	2,17	2,73	2,71	2,12	3,04	1,04	1,70	1,61	1,86	1,95	2,02	1,65	2,7
6	3,24	2,82	3,06	4,21	2,32	1,30	1,90	1,58	3,36	2,91	2,36	2,80	2,56	2,79	2,7
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	2,28	2,39	2,64	3,27	2,98	2,34	2,33	1,87	2,06	2,13	2,16	2,30	2,21	2,17	2,1
s	0,60	0,60	0,63	1,06	1,23	0,68	0,40	0,57	0,69	0,50	0,32	0,39	0,28	0,52	0,4
V_k	26,3	25,1	23,9	32,4	41,3	29,1	17,2	30,5	33,5	23,5	14,8	17,0	12,7	24,0	21,3
$s_{\bar{x}}$	0,24	0,24	0,26	0,43	0,50	0,28	0,16	0,23	0,28	0,20	0,13	0,16	0,11	0,21	0,1

Tabelle 42 AAP im Urin in mU/ml vor, während und nach der Applikation von je 5 g Fosfomycin zu Beginn der 1., 7. und 11. Stunde an Tag 1, 2 und 3 (45 g Fosfomycin).

n = Stichprobenumfang; $\bar{x}$ = Mittelwert der AAP im Urin in mU/ml; s = Standardabweichung; V_k = Variationskoeffizient [%]; $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts.

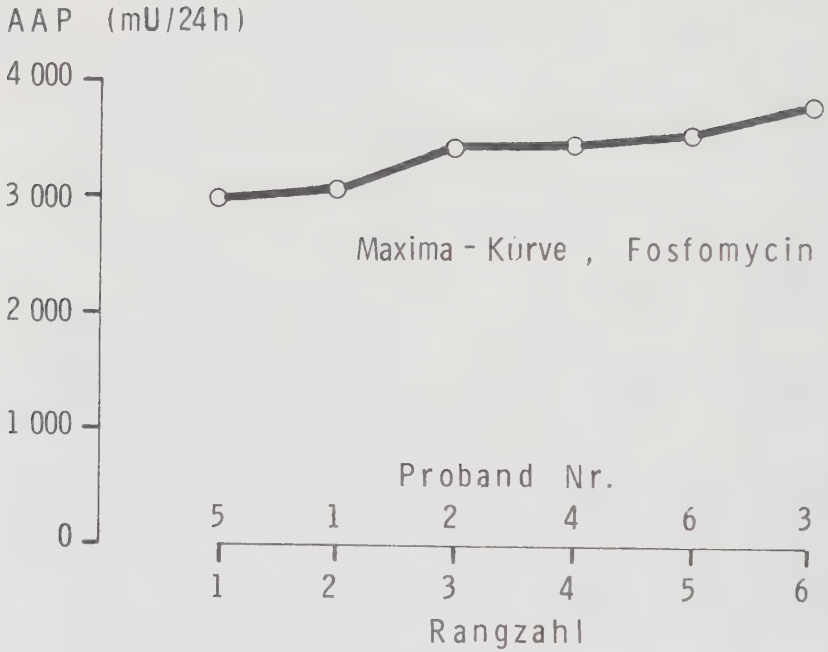


Abb. 30 Höchste Einzelwerte der AAP-Ausscheidung im 24-h-Urin an den 3 Tagen der Fosfomycin-Applikationen und dem 1. darauffolgenden Tag bei 6 männlichen Probanden.

7.4.2. IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Der immunologische Nachweis der AAP in den Harnkonzentraten der Fosfomycin-Probanden 1 und 2 war stets negativ. Dies steht insofern in Übereinstimmung mit den kinetisch in den Nativ-Harnproben bestimmten AAP-Aktivitäten, als diese zwischen 1,66 und 2,80 mU/ml lagen und sich derart geringe AAP-Konzatrationen gewöhnlich dem immunologischen Nachweis entziehen. Lediglich der AAP-Standard 0,15%, 10 µl und 20 µl ergab deutliche Banden (auf dem Foto im Anhang Probenlöcher 15 und 16).

7.4.3. ULTRAZENTRIFUGATION ZUM NACHWEIS VON MEMBRANFRAGMENTEN

Nach Ultrazentrifugation waren im Sediment kinetisch nur minimale AAP-Aktivitäten meßbar. Die Differenz zwischen den im Überstand gemessenen AAP-Aktivitäten und den vor der Ultrazentrifugation im Nativharn gemessenen Aktivitäten betrug prinzipiell weniger als 10% und lag somit im Bereich des methodischen Fehlers.

7.4.4. NIERENFUNKTIONSPARAMETER

Die Nierenfunktionsparameter (endogene Kreatinin-Clearance, Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff) zeigten unter den Fosfomycin-Applikationen bei keinem der Probanden pathologische Werte. Tabelle 43 zeigt die endogen Kreatinin-Clearance der Probanden an den Tagen -1, 1, 2, 3 und 4.

Proband	Tag -1	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
	endogene Kreatinin-Clearance [ml/min. pro 1,73 m^2]				
1 K.W. 70 kg, 180 cm, 19 J.	70,0	71,7	87,1	68,0	74,5
2 E.J. 67 kg, 170 cm, 20 J.	80,9	115,0	77,3	89,7	75,5
3 E.M. 80 kg, 193 cm, 21 J.	77,0	72,3	90,3	76,8	79,7
4 M.J. 83 kg, 179 cm, 19 J.	78,3	75,9	82,7	75,1	92,3
5 M.W. 90 kg, 194 cm, 20 J.	87,8	111,2	123,4	122,4	108,5
6 R.R. 81 kg, 179 cm, 19 J.	86,6	91,1	86,3	104,9	81,0
n	6	6	6	6	6
$\bar{x}$	80,1	89,5	91,2	89,5	85,3
s	6,6	19,6	16,4	20,7	13,0
V_K	8,2	21,9	18,0	23,1	15,2
$s_{\bar{x}}$	2,7	8,0	6,7	8,5	5,3

Tabelle 43 Endogene Kreatinin-Clearance vor, während und nach der Applikation von je 3 x 5 g Fosfomycin an den Tagen 1, 2 und 3 bei 6 männlichen Probanden. n = Stichprobenumfang, $\bar{x}$ = Mittelwert der endogenen Kreatinin-Clearance, s = Standardabweichung, V_K = Variationskoeffizient [%], $s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwerts

7.4.5. BEEINFLUSSUNG DER AAP-AKTIVITÄT DURCH FOSFOMYCIN IN VITRO

Die Messung der AAP-Aktivitäten in Nativ-Harnproben vor und nach dem Lösen von 0,1 - 50 mg Fosfomycin pro ml Harn ergab Differenzen unter 5%, die somit im Bereich des methodischen Fehlers lagen. Eine Hemmung der AAP-Aktivität durch Fosfomycin ist demnach nicht anzunehmen.

8. DISKUSSION

8.1. DISKUSSION DER METHODEN

8.1.1. DISKUSSION DES TECHNISCHEN ABLAUFS DER VERSUCHE

Die Probanden wurden so einbestellt, daß sie kurz vor Beginn der Sammelperiode (7.00 Uhr) eines Tages eintrafen. Sie entleerten dann die Blase zum letzten Mal in das Gefäß der letzten Sammelperiode und bekamen daraufhin das Gefäß für die folgende Sammelperiode. Somit war zumindest für das Sammeln in 24-h-Portionen sichergestellt, daß Anfang und Ende der Sammelperioden eingehalten wurden.
Die Antibiotikalösungen wurden direkt vor Infusionsbeginn wie im Protokoll beschrieben hergestellt. Die Infusionen begannen pünktlich mit Beginn der entsprechenden Sammelperiode. Die Dauer der Infusionen betrug nicht unter 15 und nicht über 20 Minuten.
Die Probanden erwiesen sich insgesamt als äußerst zuverlässig. Bis auf einen Probanden (Cefoperazon-Proband 15, Tag 1) wurde von allen Probanden der Harn sämtlicher Sammelperioden gesammelt.

8.1.2. DISKUSSION DER METHODE DER KINETISCHEN BESTIMMUNG DER AAP-AKTIVITÄT IN NATIV-HARNPROBEN

Die Differenzen zwischen den beiden Meßwerten der Doppelbestimmungen betrugen in der Regel weniger als 5% des kleineren Wertes. Größere Differenzen als 10% des kleineren Wertes traten nicht auf. Die kinetische Bestimmung der AAP-Aktivität zeigte somit eine hohe Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse.
Als Störfaktoren der kinetischen Bestimmungen der AAP-Aktivität im Nativharn sind vorallem Aktivatoren wie Mg^{++}, Co^{++}, Inaktivatoren wie Mn^{++} und Zn^{++}, der Harn-pH sowie der Proteingehalt des Harns zu nennen (199). Die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse des immunologischen Nachweises der AAP mit den kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten spricht jedoch dafür, daß die Störfaktoren der kinetischen Bestimmungen keinen wesentlichen Einfluß hatten.

8.1.3. DISKUSSION DER METHODE DES IMMUNOLOGISCHEN NACHWEISES DER AAP IN HARNKONZENTRATEN

Wegen der notwendigen hohen Antigen-Konzentration läßt sich der immunologische Nachweis der AAP nach der beschriebenen Methode nur in Harnkonzentraten führen. Auch in den 25 fach konzentrierten Harnproben fällt der immunologische Nachweis bei niedriger Konzentration der AAP in der entsprechenden Nativ-Harnprobe negativ aus.
Der immunologische Nachweis der AAP erfaßt die AAP als Antigen unabhängig von der enzymatischen Aktivität. Deshalb ist der immunologische Nachweis von den die kinetische Bestimmung beeinflussenden Störfaktoren unabhängig. Dadurch können etwaige Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der kinetischen Aktivitätsbestimmung und den immunologischen Nachweisen erklärt werden. Bei den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. Bei den Harnproben, bei denen kinetisch im Nativharn die größten Aktivitäten (in mU/ml) bestimmt worden waren, erbrachte auch der immunologische Nachweis in Harnkonzentraten positive Ergebnisse.
Der immunologische Nachweis der AAP eignet sich besonders zur Kontrolle der kinetisch ermittelten AAP-Aktivitäten, um große Fehler durch verschiedene Störfaktoren der kinetischen Bestimmungen ausschließen zu können.

8.1.4. DISKUSSION DER METHODE DER ULTRAZENTRIFUGATION ZUM NACHWEIS VON MEMBRANFRAGMENTEN

Bei toxischen Schäden des proximalen Tubublus, die zu strukturellen Läsionen führen, wird vorallem die Bürstensaummembran des proximalen Tubulus beschädigt (10,51,180,184,205,206,237). Es kommt dadurch zum Auftreten von Membranfragmenten des proximalen Tubulus im Harn. Die AAP-Aktivität im Sediment nach Ultrazentrifugation ist ein Maß für das Vorhandensein von Membranfragmenten des proximalen Tubublus.
Nach Ultrazentrifugation der Harnproben von Patienten, die mit Zytostatika behandelt worden waren, ließ sich der überwiegende Teil der ursprünglich in den Nativ-Harnproben gemessenen Aktivität später im Sediment nachweisen (159). Nach Aminoglykosid-Applikation wurde bis zu $^1/_7$ der Aktivität der Nativ-Harnprobe

nach Ultrazentrifugation im Sediment nachgewiesen (159). Diese Ergebnisse zeigen, daß toxische Schäden des proximalen Tubulus tatsächlich zu einer kinetisch meßbaren AAP-Aktivitäts-Anreicherung im Sediment nach Ultrazentrifugation führen. Die kinetische Bestimmung der AAP-Aktivität im Überstand und Sediment nach Ultrazentrifugation unterliegt vermutlich den gleichen Störfaktoren, die unter 8.1.2. für die kinetische AAP-Aktivitätsbestimmung in Nativ-Harnproben beschrieben wurden. Außerdem ist theoretisch denkbar, daß sich durch die während der Ultrazentrifugation wirkenden Kräfte die Konformation des AAP-Moleküls ändert, so daß evtl. vorher maskierte aktive Gruppen des Enzyms freigelegt und damit reaktionsfähig werden, oder umgekehrt. (Ein wahrscheinlich durch Konformationsänderung bedingter Aktivitätsverlust der AAP tritt z.B. nach Gefrieren und anschließendem Auftauen auf.)

8.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

8.2.1. DISKUSSION DER NORMALAUSSCHEIDUNG DER AAP IM HARN UND DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN DIURESE UND ENZYMURIE

Der Vergleich der Mittelwerte der Enzymurie von 31 männlichen Probanden an Leerwerttag -2 (2597,2 mU/24h) und Leerwerttag -1 (2479,2 mU/24h) zeigt die hohe Konstanz der AAP-Ausscheidung im Harn von Tag zu Tag. Ein Vergleich der Werte der AAP-Aktivitäten einzelner Probanden an den Tagen -2 und -1 (Tabelle 1) zeigt, daß die individuelle AAP-Aktivität im Harn von Tag zu Tag unter physiologischen Bedingungen nur geringen Schwankungen ausgesetzt ist. Die maximale Differenz zwischen -2 und -1 beträgt 14o3 mU (Cephaloridin-Proband 10), normalerweise ist die Differenz wesentlich geringer. Der Mittelwert der individuellen Differenzen der beiden Leerwerttage beträgt 498,9 mU.

Die Werte der AAP-Aktivitäten im Harn in mU/24h von 31 gesunden, männlichen Probanden folgten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ an den Leerwerttagen -2 und -1 einer Normalverteilung. Dieses Ergebnis erscheint unerwartet, da die meisten quantitativen Daten in der Medizin erst dann einer Normalverteilung folgen, wenn man die Originalwerte logarithmiert. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß normalerweise wesentlich

heterogener zusammengesetzte Kollektive zur Bestimmung von Normalwerten herangezogen werden. Bei der vorliegenden Untersuchung war das Probanden-Kollektiv äußerst homogen zusammengesetzt: Es handelte sich um männliche Probanden im Alter von 19 - 41 Jahren. Der Median des Alters beträgt 23 Jahre. (Da das Alter der Probanden keiner Normalverteilung folgt, ist es nicht sinnvoll, den Mittelwert anzugeben.) Das Probanden-Kollektiv enthielt weder über- noch untergewichtige Probanden. Alle Probanden wiesen eine normale Nierenfunktion, normale Werte der Serum-Vielfachanalyse und des kleinen Blutbildes auf, zeigten keine Auffälligkeiten bei den Untersuchungen des Harns mit N-Multistix und Cytur-Test, hatten normale Blutdruckwerte und fühlten sich gesund. Es ist durchaus möglich, daß eine heterogenere Zusammensetzung eines Kollektivs zu Werten der AAP-Enzymurie führt, die erst nach Logarithmierung der Originaldaten einer Normalverteilung folgen. Andere Untersuchungen mit ähnlich zusammengesetzten Kollektiven wie bei dieser Untersuchung enthalten ebenfalls Normalwerte der AAP-Aktivitäten, die (ohne Logarithmierung) einer Normalverteilung folgen (153,254).

Bei der vorliegenden Untersuchung konnte sowohl für den Leerwerttag -2, als auch für den Leerwerttag -1, eine hohe positive Korrelation (r = 0,72 bzw. 0,81) zwischen der AAP-Aktivität im Harn (mU/24h) und der Diurese (ml/24h) nachgewiesen werden. Andere Untersuchungen (42,109,125,153,254) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Nach oraler Wasserbelastung sank die AAP-Aktivität (mU/ml) bei forcierter Diurese ab, gleichzeitig stieg jedoch die Gesamt-Aktivität (mU/Zeit) an (254). Der Rückgang der Harnausscheidung führte zu einer Aktivitätszunahme (mU/ml) bei Verminderung der Gesamtaktivität (mU/Zeit) (254).

Die hohe positive Korrelation zwischen AAP-Enzymurie und Diurese kann durch einen reinen "Auswascheffekt" der AAP durch die tubuläre Flüssigkeit aus der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus als alleinigen Mechanismus nicht ausreichend erklärt werden: Die Passagezeit der Tubulusflüssigkeit ist im proximalen Tubulus relativ konstant und beträgt ca. 10 - 12 Sekunden (84,238). Während des Durchflusses durch den proximalen Tubulus wird

etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Tubulusflüssigkeit resorbiert (83,91). Dieser prozentuale Anteil der Resorption bleibt auch bei starker Zunahme oder Abnahme der glomerulären Filtrationsrate relativ konstant (207) und ist offensichtlich nicht ADH-abhängig (55). Demnach besteht ein engerer Zusammenheng zwischen der AAP-Enzymurie und dem ausgeschiedenen Harnvolumen, als zwischen der AAP-Enzymurie und dem Fluß der Tubulusflüssigkeit im proximalen Tubulus. Als mögliche Ursachen hierfür kommen theoretisch in Frage:

1) Bei verstärkter Diurese könnten evtl. vorhandene Inhibitoren der AAP durch den gesteigerten distalen Durchfluß in distalen Abschnitten des Nephrons in geringerem Maße reabsorbiert werden. Hierbei sind mit Inhibitoren der AAP keine Inhibitoren der enzymatischen Aktivität gemeint, denn die positive Übereinstimmung der immunologischen und kinetischen Bestimmungen der AAP scheint vom Ausmaß der Diurese unabhängig zu sein. Es könnte sich eher um Inhibitoren handeln, die die Abgabe der AAP von der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus in die Tubulusflüssigkeit hemmen.
2) Es ist nicht auszuschließen, daß die AAP selbst distal des proximalen Tubulus, evtl. sogar in den Sammelrohren, reabsorbiert wird. Bei verstärkter Diurese könnte dann eine solche Reabsorption der AAP sinken.
Normalerweise wird zwar der proximale Tubulus als der Ort der Reabsorption von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht (bis ca. 70.000), die die Glomerula passieren können, angesehen (48,137). Doch konnte auch für solche Proteine niedrigen Molekulargewichts gezeigt werden, daß sie offensichtlich auch distal des proximalen Tubulus noch reabsorbiert werden (57,79). Meerrettich-Peroxidase z. B. wird außer im proximalen und distalen Tubulus wahrscheinlich sogar in den Sammelrohren reabsorbiert (210). Kürzlich konnte elektronenmikroskopisch auch für ein Protein höheren Molekulargewichts eine Reabsorption distal des proximalen Tubulus nachgewiesen werden (138): In der Rattenniere wird positiv geladenes Ferritin (MG 460.000) auch von den Zellen des distalen

Tubulus contortus durch Endocytose, wahrscheinlich adsorptive Pinocytose, aufgenommen.
Nachdem eine Reabsorption distal des proximalen Tubulus sowohl für Proteine niedrigeren, als auch höheren Molekulargewichts nachgewisen ist, erscheint ein solcher Mechanismus für die AAP durchaus möglich.

8.2.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN MIT CEPHALORIDIN

Die AAP-Enzymurie kann als der empfindlichste Parameter zum Nachweis einer geringen nephrotoxischen Wirkung des Cephaloridins beim Menschen angesehen werden. Zahlreiche Untersuchungen zeigten, daß sich die durch Cephaloridin verursachten Nierenschäden beim Menschen als auch im Tierversuch auf den Mittelteil des proximalen Tubulus beschränken (33,69,71,180,184,205, 206,237) und sich im Falle leichter Alterationen vorallem in einer Schädigung des Bürstensaums in dieser Region äußern (180,184,205,206,237). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß toxische Dosen Cephaloridin (300 mg/kg) bei Kaninchen zu einer mehr als 7 fachen Enzymausscheidung der Aminopeptidase im Harn führen, deren Ausmaß mit den histologischen Veränderungen korreliert (233,234).
Bei der vorliegenden Untersuchung führte die intravenöse Verabreichung von 1 x 0,5 g Cephaloridin an einem Tag bis zu 2 x 2 g an 3 Tagen zu keiner Erhöhung der AAP-Enzymurie. Die kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten zeigten eine hohe Übereinstimmung mit den immunologischen Nachweisen, so daß ein wesentlicher Einfluß von AAP-Inhibitoren im Harn auf dieses Ergebnis nicht in Fage kommt. Auch eine in vitro-Hemmung der AAP durch Cephaloridin konnte ausgeschlossen werden. Nach Ultrazentrifugation fanden sich die AAP-Aktivitäten im Überstand und nicht im Sediment, was gegen eine toxische Alteration mit Ausscheidung von Membranfragmenten spricht.
Auch die Untersuchungen aller Harnproben mit Cytur-Test und N-Multistix sowie kleine Blutbilder, Serum-Vielfachanalysen und die endogene Kreatinin-Clearance zeigten keine pathologischen Veränderungen.
Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen annehmen, daß Cephaloridin bei Ausschluß weiterer Risikofaktoren und

uneingeschränkter Nierenfunktion in einer Dosierung von bis zu 4 g/Tag (aufgeteilt in 2 Dosen zu 2 g) auf den proximalen Tubulus der menschlichen Niere keinen wesentlichen Einfluß hat. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Tierversuchen, in denen Cephaloridin erst (bezogen auf das Körpergewicht) in wesentlich höherer Dosierung zu toxischen Schäden des proximalen Tubulus führte (33,69,71,180, 184,205,206,234,237).

Das in Tierversuchen nachgewiesene nephrotoxische Potential des Cephaloridins läßt nicht unbedingt auf eine nephrotoxische Wirkung pharmakologisch sinnvoller Dosen (bis 4 g/Tag) beim Menschen schließen, zumal z.B. Cefsulodin sich im Tierversuch als wesentlich nephrotoxischer erwies (46) und Cefsulodin in einer Dosierung von bis zu 6 g/Tag offensichtlich auch keinen wesentlichen Einfluß auf den proximalen Tubulus der menschlichen Niere hat (154-157).

Auch die Hypothese einiger Autoren, daß bei Cephaloridin-Serumkonzentrationen $< 100 - 200$ ug/ml beim Menschen keine nephrotoxischen Wirkungen auftreten (19,25,71,110), steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen, denn eine 20 - 30 minütige Infusion von 2 g Cephaloridin führen bei einer Kreatinin-Clearance > 21 ml/min zu maximalen Serumkonzentrationen von 19 - 75 ug/ml (110).

8.2.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN MIT CEFOPERAZON

Die AAP-Enzymurie erwies sich in zahlreichen Untersuchungen als der sensibelste Parameter zum Nachweis toxischer Alterationen am proximalen Tubulus. In Tierversuchen führten toxische Cefoperazon-Dosen zu Schäden der Epithelien des proximalen Tubulus (248,249). Man kann deshalb davon ausgehen, daß durch die AAP-Enzymurie auch geringgradige Effekte des Cefoperazons am proximalen Tubulus der menschlichen Niere nachgewiesen werden können.

Bei der vorliegenden Untersuchung führte die Applikation von 2 x 3 g Cefoperazon an 3 Tagen bei gesunden männlichen Probanden zu einer Erhöhung der AAP-Enzymurie in mU/24h und mU/ml Harn. Dieser Anstieg trat bereits am ersten Tag der Applikation auf. Da es sich demnach (wie auch im Tierversuch) um eine Art

"Soforteffekt" handelt, wurden die Enzymaktivitäten des ersten Tages der Applikation (Tag 1) mit den Mittelwerten der Enzymaktivitäten der Leerwerttage (-2, -1) mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen verglichen. Der Anstieg der AAP-Enzymurie erwies sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ als signifikant. Die Tage 2 und 3 wurden nicht mit den Leerwerttagen im Wilcoxon-Test verglichen, da die multiple Anwendung dieses Testverfahrens während einer Zeitreihe zu einer Überblähung der Irrtumswahrscheinlichkeit α führt und deshalb nicht statthaft ist.

Die Maxima-Kurve der Cefoperazon-Probanden (Abbildung 21) zeigt deutlich, daß ein großer Teil der 20 Probanden an keinem der Applikationstage oder dem 1. darauffolgenden Tag erhöhte AAP-Enzymurien aufwies. Es erschien deshalb sinnvoll, zwischen einer Responder- und einer Non-Responder-Gruppe zu unterscheiden. Die Responder-Gruppe wurde so definiert, daß

1) die AAP-Enzymurie in mU/24h an einem der Applikationstage oder dem ersten darauffolgenden Tag deutlich über den Normalwerten der Leerwerttage des Probandenkollektivs oder mindestens 50% über dem Mittelwert der Leerwerttage des jeweiligen Probanden liegen mußte. (Ein Anstieg von über 50% gegenüber dem Mittelwert der Leerwerttage des jeweiligen Probanden erschien als sinnvolles Kriterium, da die individuelle AAP-Enzymurie normalerweise nur sehr geringen Schwankungen unterliegt.)
2) der unter 1) definierte Anstieg der AAP-Enzymurie nicht durch eine erhöhte Diurese bedingt sein durfte.

Alle Probanden, die diese Kriterien der Responder-Gruppe nicht erfüllten, bildeten die Non-Responder-Gruppe. Die Differenzierung des Probanden-Kollektivs in Responder (n = 8) und Non-Responder (n = 12) nach obiger Definition erwies sich insofern als sinnvoll, als die Responder-Gruppe bei der AAP-Enzymurie in mU/24h und mU/ml Harn im zweiseitigen Wilcoxon-Test für Paardifferenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0{,}05$ signifikante Unterschiede zwischen Tag 1 und dem Mittelwert der Tage -2, -1 aufwies. Dagegen konnte bei der Non-Responder-Gruppe gezeigt werden, daß die Nullhypothese H_o: gleiche Werte der AAP-Aktivität (in mU/24h und mU/ml Harn) für Tag 1 und den Mittelwert der

Tage -2, -1 auf dem 5%-Niveau nicht zu widerlegen war.
Die individuelle Differenzierung der Probanden erschien auch deshalb sinnvoll, weil bei der klinischen Beurteilung von Medikamentennebenwirkungen die individuelle Reaktion wichtiger erscheint als die durchschnittliche Reaktion eines Kollektivs.

Die AAP-Enzymurie der Responder-Gruppe erreichte ihr Maximum an Tag 2 (in mU/24h) bzw. an Tag 3 (in mU/ml Harn). Danach fielen die AAP-Aktivitäten wieder ab, was auf eine Reversibilität des Effekts schließen läßt.

Bei der endogenen Kreatinin-Clearance, den Untersuchungen sämtlicher Harnproben mit Cytur-Test und N-Multistix sowie bei den kleinen Blutbildern und den Serum-Vielfachanalysen traten weder bei der Responder- noch bei der Non-Responder-Gruppe pathologische Veränderungen auf.

Die Ergebnisse der immunologischen Nachweise der AAP in Harnkonzentraten stehen mit den kinetisch ermittelten AAP-Aktivitäten in Übereinstimmung, so daß wesentliche Einflüsse von Inhibitoren der AAP-Enzymaktivität im Harn auf die Ergebnisse der kinetischen Bestimmungen ausgeschlossen werden können. Die Untersuchung der Beeinflussung der AAP-Aktivität durch Cefoperazon in vitro konnte auch einen Einfluß des Cefoperazons auf die AAP-Enzymaktivität ausschließen.
Nach Ultrazentrifugation fand sich die AAP-Aktivität im Überstand und nur zu minimalen Anteilen im Sediment. Das läßt darauf schließen, daß der Anstieg der AAP-Aktivitäten unter Cefoperazon-Applikation durch einen Anstieg der frei gelösten AAP im Harn und nicht durch ein Auftreten von Membranfragmenten des proximalen Tubulus im Harn bedingt war. Da es offensichtlich nicht zum Auftreten ungewöhnlicher Mengen von Membranfragmenten im Harn kam, kann man stärkere toxische Schäden an der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus, die zu strukturellen Läsionen führen, nicht annehmen.
Die erhöhte AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation unterscheidet sich demnach von der unter Aminoglykosid-Applikation und - in wesentlich stärkerem Ausmaß - unter Cytostatika-Therapie beobachteten erhöhten Enzymurie. Bei Aminoglykosiden und Cytostatika kann es zu toxischen Wirkungen am proximalen Tubulus

kommen, die zu strukturellen Läsionen mit gesteigertem Auftreten von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität im Harn führen (159).

Man kann demnach zwischen zwei Typen gesteigerter AAP-Enzymurien unter Medikamentenapplikation unterscheiden:

TYP I - ENZYMURIE Erhöhte AAP-Elimination im Harn ohne gesteigerte Ausscheidung von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität nach Ultrazentrifugation: ALTERATION	Cefoperazon, wahrscheinlich Cephacetril
TYP II-ENZYMURIE Erhöhte AAP-Elimination im Harn mit gesteigerter Ausscheidung von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität nach Ultrazentrifugation: LÄSION	Aminoglykoside, Cytostatika

Da zahlreiche andere untersuchte Cephalosporine (Cefamandole, Cefazedon, Cefazolin, Cefradin, Ceftriaxon, Cefsulodin, Ceftazidine, Ceftizoxim, Cephalothin, Moxalactam) keinen Einfluß auf die AAP-Enzymurie haben (154-157), kommt dem Cefoperazon (und dem Cephacetril) eine gewisse Sonderstellung innerhalb der Cephalosporine zu.

Bei Cefoperazon fällt auf, daß es als einziges Cephalosporin nur zu einem verhältnismäßig geringen Anteil über die Niere ausgeschieden wird (17,58,108) und zum überwiegenden Teil über die Galle (38,58,203) ausgeschieden wird. Der absolute Betrag der renalen Ausscheidung ist auch bei eingeschränkter biliärer Exkretion nicht erhöht (7). Der relativ geringe, über die Niere ausgeschiedene Anteil wird auch nicht, wie bei den Cephalosporinen üblich, durch tubuläre Sekretion, sondern - wie Cephaloridin - durch glomeruläre Filtration ausgeschieden (17,58,108). Es ist deshalb hypothetisch denkbar, daß für Cefoperazon - ähnlich wie für Cephaloridin (220-222), aber in stärkerem Ausmaß - ein Sekretionsblock an der dem Tubuluslumen zugewandten Seite der Epithelien des proximalen Tubulus besteht. Dies könnte die geringe renale Elimination (durch glomeruläre Filtration) und - durch eine Kumulation in den Zellen des proximalen Tubulus - die Erhöhung der AAP-Enzymurie erklären. Ergebnisse entsprechender Untersuchungen liegen für Cefoperazon allerdings noch nicht vor.

Die individuelle Reaktion der AAP-Enzymurie der Probanden auf Cefoperazon könnte genetisch determiniert sein. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß es sich bei 3 der Cefoperazon-Probanden um Perser handelte (Cefoperazon-Probanden 8, 9, 10). Alle 3 persischen Probanden erwiesen sich als Responder. Die statistische Aussagekraft dieser Beobachtung ist wegen der niedrigen Zahl natürlich gering. Offensichtlich genetisch bedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik des Cefoperazons wurden zwischen Kaukasiern und Japanern festgestellt: Bei Kaukasiern ist die extrarenale Cefoperazonclearance ca. 2 mal höher als bei Japanern (6).
Der Einfluß der Cefoperazon-Applikation auf die AAP-Enzymurie ist bei der Responder-Gruppe, wie bereits beschrieben, statistisch signifikant. Es stellt sich aber die Frage, wie die bei Cefoperazon beobachtete, und als Typ I - Enzymurie definierte Erhöhung der AAP-Ausscheidung im Harn zu interpretieren ist. Es wurde bereits dargelegt, daß es sich offensichtlich nicht um einen zu strukturellen Läsionen führenden nephrotoxischen Effekt handelte, denn in diesem Fall hätten sich im Sediment nach Ultrazentrifugation des Harns Membranfragmente mit AAP-Aktivität nachweisen lassen sollen. Hypothetisch kommen vorallem zwei Möglichkeiten in Frage:

1) Es kann sich um einen äußerst geringgradigen nephrotoxischen Effekt handeln, der zwar nicht zu strukturellen Läsionen führte, aber die Permeabilität der Membranen erhöhte, so daß vermehrt AAP aus den Membranen des Bürstensaums des proximalen Tubulus in die Tubulusflüssigkeit abgegeben wurde.
2) Enzyminduktive Prozesse können eine Rolle spielen, wodurch die absolute Menge der AAP in den Bürstensaummembranen des proximalen Tubulus zunehmen könnte und dementsprechend auch der Übertritt der AAP in die Tubulusflüssigkeit.
   Eine Enzyminduktion äußert sich in einer erhöhten Synthese- oder einer verminderten Abbau-Rate (80,81). Enzyminduktionen spielen bei zahlreichen Enzymen eine wesentliche Rolle (80,81) und sind unter bestimmten Bedingungen wahrscheinlich auch im Fall der AAP gegeben (94).

So konnten HEINERT et.al. an Schnitten von Ratten-Nierenrinden zeigen, daß eine zweistündige Hypoxie durch Ligatur einer Nierenarterie zu erhöhten AAP-Konzantrationen im Nierengewebe führt (94). Im Gegensatz dazu führten 10- und 21 tägige Obstruktionen einer Nierenarterie zu erniedrigten AAP-Konzentrationen im Nierengewebe (94).An den kontralateralen Nieren (ohne Obstruktion der Arterie) war in allen Fällen ein deutlicher Anstieg der AAP-Konzentrationen im Nierengewebe nachweisbar (94).
Die Beobachtung einer offensichtlichen Enzyminduktion der AAP durch Hypoxie kann auch insofern mit Cephalosporinen in Zusammenhang gebracht werden, als Cephalosporine die mitochondriale Respiration in den Zellen des proximalen Tubulus hemmen können (223-225).

8.2.4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN MIT FOSFOMYCIN

In Tierversuchen erwies sich Fosfomycin als eine nahezu nicht toxische Substanz (30,121-124,173,230,231). In histologischen und ultrastrukturellen Untersuchungen konnten nach Fosfomycin-Applikation keine Zeichen einer nephrotoxischen Wirkung festgestellt werden (30,121-124,173,230,231). Bei Ratten führte allerdings die Applikation von 1 g/kg Fosfomycin für 8 Tage zu geringgradigen Erhöhungen des Serum-Kreatinins und zu einer Abnahme des Gehalts der Nierenrinde an AAP (230,231). Histologisch und ultrastrukturell zeigten auch diese Versuchstiere keine Nierenveränderungen (230,231). Es ist demnach anzunehmen, daß mit der AAP-Enzymurie auch im Falle des Fosfomycins äußerst geringgradige nephrotoxische Wirkungen erfaßt werden können.

Bei der vorliegenden Untersuchung führte die intravenöse Applikation von 3 x 5 g Fosfomycin an 3 Tagen bei keinem der 6 Probanden zu einer Erhöhung der AAP-Enzymurie.
Der immunologische Nachweis der AAP in Harnkonzentraten fiel auch an den Tagen der Applikationen stets negativ aus. Dadurch werden die niedrigen, kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten bestätigt und ein wesentlicher Einfluß von AAP-Enzyminhibitoren auf die kinetischen Bestimmungen kommt nicht in Frage.
Eine in vitro-Hemmung der AAP-Enzymaktivität durch Fosfomycin

konnte ebenfalls ausgeschlossen werden.
Nach Ultrazentrifugation fanden sich die AAP-Aktivitäten im Überstand und nur zu minimalen Anteilen im Sediment. Demnach kam es nicht zur Ausscheidung wesentlicher Mengen von Membranfragmenten des proximalen Tubulus.
Die endogene Kreatinin-Clearance, Serum-Vielfachanalysen, kleine Blutbilder und die Untersuchungen aller Harnproben mit Cytur-Test und N-Multistix erbrachten ebenfalls keine pathologischen Ergebnisse.
Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen annehmen, daß Fosfomycin in einer Dosierung von 3 x 5 g/Tag bei Ausschluß weiterer Risikofaktoren und uneingeschränkter Nierenfunktion keinen wesentlichen Einfluß auf den proximalen Tubulus der menschlichen Niere hat.

Die bei den Fosfomycin-Probanden an Tag 1 durch Sammeln der Harnproben in 2-h-Intervallen erhaltene Tageskinetik wies höhere Werte der AAP-Aktivität im Harn in mU/min von der 7. Stunde (ab 13.00 Uhr) bis zur 14. Stunde (bis 22.00 Uhr) auf als in der nächtlichen Sammelperiode (Abbildung 28).
Bei den AAP-Aktivitäten in mU/ml Harn traten höhere Aktivitäten von der 3. - 6. Stunde (9.00 - 14.00 Uhr) und niedrige Aktivitäten in den folgenden Sammelperioden auf (Abbildung 29).
Bei diesen Unterschieden könnte es sich um die Folge normaler, tageszeitlicher Schwankungen handeln. Wegen der geringen Anzahl der Probanden und den in der Tageskinetik hohen Standardabweichungen ist die statistische Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung in dieser Hinsicht gering. Man könnte normale, tageszeitliche Schwankungen der AAP-Enzymurie mit größerer Sicherheit erfassen, wenn man bei einer zukünftigen Untersuchung an mehreren Leerwerttagen bei einem größeren Probandenkollektiv die AAP-Aktivität in 2-h-Harnportionen bestimmen würde. Dann ergäbe sich auch die Möglichkeit, diese tageszeitlichen Schwankungen statistisch (zum Beispiel mit der Methode des Verhältnisses zum gleitenden Durchschnitt) zu erfassen.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der AAP handelt es sich um ein spezifisches Enzym der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus der Niere. mit Hilfe der AAP-Enzymurie lassen sich beim Menschen auch geringgradige und voll reversible nephrotoxische Medikamentenwirkungen in der "kreatininblinden" Phase nachweisen.

Mit Hilfe der AAP-Enzymurie wurden die Wirkungen von zwei Cephalosporinen (Cephaloridin und Cefoperazon) und von Fosfomycin auf den proximalen Tubulus der Niere bei gesunden männlichen Probanden untersucht. Cephaloridin wurde in Dosierungen von 0,5 g an einem Tag bis zu 2 x 2 g an 3 Tagen insgesamt 16 Probanden appliziert. Cefoperazon wurde in einer Dosierung von 2 x 3 g an 3 Tagen bei insgesamt 20 Probanden untersucht. 6 Probanden erhielten 3 x 5 g Fosfomycin an 3 Tagen.

An den Leerwerttagen vor den Antibiotika-Applikationen zeigte sich eine hohe inter- und intraindividuelle Konstanz der AAP-Enzymurie. Die Werte der kinetisch bestimmten AAP-Aktivitäten im 24-h-Harn der Leerwerttage folgen wahrscheinlich einer Normalverteilung. Es zeigte sich eine hohe positive Korrelation zwischen der AAP-Aktivität im Harn (in mU/24h) und dem Harnvolumen.

Bei den Probanden der Cephaloridin- und Fosfomycin-Untersuchung kam es nicht zu signifikanten Anstiegen der AAP-Enzymurie. Die Ergebnisse der kinetischen Bestimmungen der AAP-Aktivität in Nativ-Harnproben konnten mit Hilfe des Nachweises der AAP in Harnkonzentraten mit einem Anti-Bürstensaummembran-Antiserum bestätigt werden. Nach Ultrazentrifugation von Nativ-Harnproben waren im Sediment nur minimale AAP-Aktivitäten nachweisbar. Toxische Läsionen mit Ausscheidung von Membranfragmenten des proximalen Tubulus im Harn sind deshalb nicht anzunehmen. Bei den Nierenfunktionsparametern wie der endogenen Kreatinin-Clearance traten keine pathologischen Veränderungen auf, so daß sich auch eine Einschränkung der Nierenfunktion ausschließen läßt. Insgesamt legen die Ergebnisse der Untersuchungen den Schluß nahe, daß Cephaloridin in einer Dosierung von bis zu

2 x 2 g/Tag und Fosfomycin in einer Dosierung von 3 x 5 g/Tag keinen wesentlichen Einfluß auf den proximalen Tubulus menschlicher Nieren mit uneingeschränkter Funktion haben.

Bei dem Kollektiv der Cefoperazon-Probanden kam es an den Applikationstagen zu einem signifikanten Anstieg der AAP-Enzymurie. Die AAP-Enzymurie normalisierte sich kurz nach dem Absetzen des Cefoperazons. Entsprechend der individuell unterschiedlichen AAP-Enzymurien der Probanden an den Applikationstagen konnte eine Responder-Gruppe von einer Non-Responder-Gruppe unterschieden werden. Die Responder-Gruppe umfaßte 8 Probanden und wies einen signifikanten Anstieg der AAP-Enzymurie unter Applikation im Vergleich zu den Leerwerttagen auf. Das Maximum der AAP-Enzymurie (in mU/24h) trat am zweiten Applikationstag auf und lag ca. 70% über den Normalwerten der Leerwerttage. Die Non-Responder-Gruppe umfaßte 12 Probanden und wies unter Cefoperazon-Applikation keine signifikanten Unterschiede der AAP-Enzymurie gegenüber den Leerwerttagen auf. Die Ergebnisse der kinetischen AAP-Aktivitätsbestimmungen konnten mit Hilfe immunologischer Nachweise der AAP bestätigt werden. Nach Ultrazentrifugation ließen sich nur minimale AAP-Aktivitäten im Sediment nachweisen. Demnach ist die erhöhte AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation vermutlich nicht durch toxische Läsionen mit Ausscheidung von Membranfragmenten des proximalen Tubulus bedingt. Die unter Cefoperazon-Applikation erhöhte AAP-Enzymurie wurde deshalb als Typ I - Enzymurie definiert und kann von der bei Aminoglykosid- und Cytostatika-Applikation auftretenden Typ II - Enzymurie, die eine toxische Läsion mit Ausscheidung von Membranfragmenten mit AAP-Aktivität anzeigt, unterschieden werden. Die erhöhte AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation ging nicht mit pathologischen Veränderungen der Nierenfunktionsparameter einher. Demnach ist eine Einschränkung der Nierenfunktion unter Cefoperazon-Applikation nicht anzunehmen. Als Ursache der erhöhten AAP-Enzymurie unter Cefoperazon-Applikation kommen geringgradige, funktionell kompensierte und reversible toxische Alterationen des proximalen Tubulus sowie eventuell eine AAP-Enzyminduktion durch Cefoperazon in Frage.

10. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1 Abraham, E.P., Newton, G.G.F.
SYNTHESIS OF D-α-AMINO-δ-CARBOXYVALERYLGLYCINE (A DEGREDATION PRODUCT OF CEPHALOSPORIN N) AND OF DL-δ-AMINO-δ-CARBOXYVALERAMIDE
Biochem. J. 58: 266 - 268 (1954)

2 Abraham, E.P., Newton, G.G.F.
THE STRUCTURE OF CEPHALOSPORIN C
Biochem. J. 79: 377 - 393 (1961)

3 Abraham, E.P., Loder, P.B.
CEPHALOSPORIN C
in E.H. Flynn (Ed.): Cephalosporins and Penicillins, chemistry and biology.
Adademic Press, New York, 1 - 26 (1972)

4 Acar, J.F., Kitzis, M.D.
CLINICAL IMPLICATIONS OF THE MICROBIOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF CEFOPERAZONE
Infection 9 Suppl. 1: 17 - 23 (1981)

5 Adam, D.
STAND DER THERAPIE SEPTISCHER INFEKTIONEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VON FOSFOMYCIN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum, Salzburger Symposium 23./24. April 1982

6 Allaz, A.F., Dayer, P., Fabre, J., Rudhardt, M., Balant, L.
PHARMACOCINETIQUE D'UNE NOUVELLE CEPHALOSPORINE, LA CEFOPERAZONE
Schw. Med. Wschr. 109: 1999 - 2005 (1979)

7 Allaz, A.F., Dayer, P., Belaieff, J., Rudhardt, M., Balant, L., Fabre, J.
CEFOPERAZONE: BEHAVIOUR IN HEALTH AND DISEASE
Drugs Exptl. Clin. Res. 7: 213 - 217 (1981)

8 Andersson, K.E.
ON THE PHARMACOKINETICS OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS
Scand. J. Infect. Dis. 13: 37 - 46 (1978)

9 Andriole, V.T.
PHARMACOKINETICS OF CEPHALOSPORINS IN PATIENTS WITH NORMAL OR REDUCED RENAL FUNCTION
J. Inf. Dis. 137: 588 - 599 (1978)

10 ANTIBIOTIC DAMAGE TO DAMAGED KIDNEYS (Editorial)
Lancet I: 558 (1978)

11 Appel, W., Schilling, W., Huth, E.
ZUR ENZYMDIAGNOSTIK IM HARN BEI KINDERN
Zschr. Kinderheilk. 114: 233 - 248 (1973)

12 Arvidsson, A., Borgaa, O., Alvan, G.
RENAL EXCRETION OF CEPHAPIRIN AND CEPHALORIDINE:
EVIDENCE FOR SATURABLE TUBULAR REABSORPTION
Clin. Pharmacol. Ther. 25: 870 - 876 (1979)

13 Arvidsson, A., Borgaa, O., Alvan, G.
RENAL EXCRETION AND REABSORPTION PROCESSES OF CEPHAPIRIN,
CEPHALORIDINE, CEPHALEXIN AND CEFOXITIN
Curr. Chemother. Infect. Dis., Proc. Int. Congr.
Chemother 11th, Vol. 1: 567 - 568 (1980)

14 Atkinson, R.M., Currie, J.P., Davis, B., Pratt, D.A.,
Sharpe, H.M., Tomich, E.G.
ACUTE TOXICITY OF CEPHALORIDINE; AN ANTIBIOTIC DERIVED
FROM CEPHALOSPORIN C
Toxicol. Appl. Pharmacol. 8: 398 - 406 (1966)

15 Atkinson, R.M., Caisey, J.D., Currie, J.D., Middleton, D.R.,
Pratt, D.A., Sharpe, H.M., Tomich, E.G.
SUBACUTE TOXICITY OF CEPHALORIDINE TO VARIOUS SPECIES
Toxicol. Appl. Pharmacol. 8: 407 - 428 (1966)

16 Bailey, R.R., Peddie, B., Blake, E.
SERUM AND URINE CONCENTRATIONS OF CEFOPERAZONE IN
SEVERE CHRONIC RENAL FAILURE
Drugs 22 (Suppl. 1): 46 (1981)

17 Balant, L., Dayer, D., Rudhardt, M., Allaz, A.F., Fabre, J.
CEFOPERAZONE: PHARMACOKINETICS IN HUMANS WITH NORMAL AND
IMPAIRED RENAL FUNCTION AND PHARMACOKINETICS IN RATS
Clin. Ther. 3: 50 - 59 (1980)

18 Barza, M., Pinn, V., Tanguay, P., Murray, T.
NEPHROTOXICITY OF NEWER CEPHALOSPORINS AND AMINOGLYCOSIDES
ALONE AND IN COMBINATION IN A RAT MODEL
J. Antimicrob. Chemother. 4, Suppl. A: 59 - 68 (1978)

19 Barza, M.
THE NEPHROTOXICITY OF CEPHALOSPORINS: AN OVERVIEW
J. Inf. Dis. 137: 60 - 73 (1978)

20 Bauernfeind, A.
FOSFOMYCIN-AFFINITÄT ZUR KNOCHENSUBSTANZ
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

21 Bendirdjian, J.P., Morin, J.P., Foucher, B., Fillastre, J.P.
EFFECT OF FOSFOMYCIN ON RESPIRATION BY RAT KIDNEY MITOCHONDRIA
Drugs Exptl. Clin. Res. 4: 57 - 62 (1978)

22 Bendirdjian, J.P., Morin, J.P., Foucher, B., Fillastre, J.P.
EFFECTS OF FOSFOMYCIN ON THE RESPIRATION OF RAT RENAL MITOCHONDRIA
Minerva Med. Vol. 69, 4079 - 4086 (1978)

23 Bendirdjian, J.P., Prime, D.J., Browning, M.C., Tune, B.M.
ADDITIVE NEPHROTOXICITY OF CEPHALOSPORINS AND AMINO-GLYCOSIDES IN THE RABBIT
J. Pharmacol. Exp. Ther. 218: 681 - 685 (1981)

24 Bendirdjian, J.P., Prime, D.J., Browning, M.C., Tune, B.M.
THE MITOCHONDRIAL RESPIRATORY TOXICITY OF CEPHALOSPORINS - MOLECULAR PROPERTIES AND PATHOGENIC SIGNIFICANCE
Nephrotoxicity and Ototoxicity of Drugs,
Ed. J.P. Fillastre, Editions Inserm, Publications de L'Universite de Rouen: 303 - 319 (1982)

25 Benner, E.J.
RENAL DAMAGE ASSOCIATED WITH PROLONGED ADMINISTRATION OF AMPICILLIN, CEPHALORIDIN, AND CEPHALOTHIN
Antimicrob. Agents Chemother. 9: 417 - 420 (1969)

26 Benner, E.J.
CEPHALORIDINE AND THE KIDNEYS
J. Inf. Dis. 122: 104 - 105 (1970)

27 Bergmann, H., Scheler, F.
DER NACHWEIS TUBULÄRER FUNKTIONSSTÖRUNGEN DER NIERE DURCH BESTIMMUNG DER AMINOPEPTIDASE-AKTIVITÄT IM HARN
Klin. Wschr. 42: 275 - 279 (1964)

28 Bertelli, A., Schinetti, M.L., Greco, R.M.
EFFECT OF FOSFOMYCIN ON CYCLIC NUCLEOTIDES OF RAT MAST CELLS
Drugs Exptl. Clin. Res. 4: 49 - 51 (1978)

29 Bertelli, A., Giovanni, L.
FOSFOMYCIN INHIBITION OF PULMONARY HISTAMINE RELEASE INDUCED BY AMINOGLYCOSIDES
Drugs Exptl. Clin. Res. 6: 329 - 332 (1980)

30 Bertelli, A., Giovannini, L., Paparelli, A.
REDUCED GENTAMICIN NEPHROTOXICITY BY FOSFOMYCIN ASSOCIATION
Drugs Exp. Clin. Res. 7: 597 - 600 (1981)

31 Binkley, F., King, N., Milikin, E., Wright, R.K. O'Neal, C.H., Wundram, I.J.
BRUSH BORDER PARTICULATES OF RENAL TISSUE
Science 162: 1009 - 1011 (1968)

32 Bolton, W.K., Scheld, W.M., Spyker, D.A., Sande, M.A.
PHARMACOKINETICS OF CEFOPERAZONE IN NORMAL VOLUNTEERS AND SUBJECTS WITH RENAL INSUFFICIENCY
Antimicrob. Agents Chemother. 19: 821 - 825 (1981)

33 Boyd, J.F., Butcher, B.T., Stewart, G.T.
THE NEPHROTOXICITY AND HISTOLOGY OF CEPHALORIDINE AND ITS POLYMERS IN RATS
Br. J. Exp. Path. 52: 503 - 516 (1971)

34 Boyd, J.F., Butcher, B.T., Stewart, G.T.
THE NEPHROTOXIC EFFECT OF CEPHALORIDINE AND ITS POLYMERS
Int. J. Clin. Pharmacol. 7: 307 - 315 (1973)

35 Braveny, J.
KOMBINATION MIT ANDEREN ANTIBIOTIKA
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

36 Brogard, J.M., Brandt, C., Dorner, M., Dammron, A.
ADJUSTMENT OF CEPHALORIDINE: DOSAGE ACCORDING TO ITS PHARMACOKINETICS
Chemotherapy 22: 1 - 11 (1976)

37 Brogard, J.M., Comte, F., Pinget, M.
PHARMACOKINETICS OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS
Antibiot. Chemother. 25: 123 - 162 (1978)

38 Brogden, R.N., Carmine, A., Heel, R.C. Morley, P.A., Speight, T.M., Avery, G.S.
CEFOPERAZONE: A REVIEW OF ITS IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY, PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC EFFICACY
Drugs 22: 423 - 460 (1981)

40 Brotzu, G.
RICERCHE SU DI UN NUOVO ANTIBIOTICO
Lavori dell'Instituto D'Igiene di Cagliari (1948)

41 Burchardt, V., Peters, J.E., Mampel, E.
ZUM GEGENWÄRTIGEN STAND DER HARNENZYMDIAGNOSTIK
Z. ärztl. Fortbildung 69: 619 - 623 (1975)

42 Burchardt, V., Hempel, A., Höpfner, J.B., Hempel, R.
ALANINAMINOPEPTIDASE- UND KREATININAUSSCHEIDUNG UNTER VERSCHIEDENEN DIURESEZUSTÄNDEN BEIM MENSCHEN
Zschr. Inn. Med. 31: 550 - 552 (1976)

43 Burchardt, V., Miesel, B.
ALANINAMINOPEPTIDASE-AUSSCHEIDUNG MIT DEM HARN IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND GESCHLECHT
Z. Gesamte Inn. Med. 32: 319 - 322 (1977)

44 Burchardt, V., Peters, J.E., Neef, L., Thulin, H., Haschen, R.J.
PATHOBIOCHEMISCHE GRUNDLAGEN UND MÖGLICHKEITEN DER HARNENZYMDIAGNOSTIK
Ergebn. exp. Med. 30: 7 - 32 (1978)

45 Burchardt, V., Krosch, H., Müller, L., Haschen, R.J.
CHANGES OF URINARY ENZYME EXCRETION AFTER DRUG APPLICATION
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9: 183 - 191 (1979)

46 Burmann, G., Mertens, G., Schulz, E., Sack, K.
CEFSULODIN: TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR NEPHROTOXIZITÄT
Infection 9: 233 - 238 (1981)

47 Busuttil, A.A., Kerr, M.M.
POSSIBLE CEPHALORIDINE NEPHROTOXICITY IN A NEONATE
Lancet 1 (797): 264 - 265 (1973)

48 Carone, F.A., Peterson, D., Oparil, S., Pullman, T.
RENAL TUBULAR TRANSPORT AND CATABOLISM OF PROTEINS AND PEPTIDES
Kidney Int. 16: 271 - 278 (1979)

49 CEFOBIS PRODUCTMONOGRAPHIE
Pfizer GmbH, Karlsruhe

50 CEPALORIDIN-GLAXO
Produktinformationsbroschüre der Firma Glaxo Pharmazeutika GmbH, Düsseldorf

51 CEPHALOSPORIN NEPHROTOXICITY (Editorial)
Lancet I: 962 (1979)

52 Child, K.J., Dodds, M.G.
MECHANISM OF URINARY EXCRETION OF CEPHALORIDINE AND ITS EFFECTS ON RENAL FUNCTION IN ANIMALS
Brit. J. Pharmacol. 26: 108 - 119 (1966)

53 Child, K.J., Dodds, M.G.
NEPHRON TRANSPORT AND RENAL TUBULAR EFFECTS OF CEPHALORIDINE IN ANIMALS
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 30: 354-370 (1967)

54 Christensen, B.G., Leanza, W.J., Beattie, T.R., Patchett, A.A., Arison, B.H., Ormond, R.E., Kuehl, F.A., Albers-Schonberg, G., Jardetzki, O.
PHOSPHONOMYCIN: STRUCTURE AND SYNTHESIS
Science 166: 123 - 124 (1969)

55 Clapp, J.R., Watson, J.F., Berliner, R.W.
OSMOLARITY, BICARBONATE CONCENTRATION AND WATER REABSORPTION IN PROXIMAL TUBULE OF THE DOG NEPHRON
Am. J. Physiol. 205: 273 (1963)

56 Cochet, B., Belaieff, J., Allaz, A.F., Rudhardt, M., Balant, L., Fabre, J.
SERUM LEVELS AND URINARY EXCRETION OF CEFOPERAZONE IN PATIENTS WITH HEPATIC INSUFFICIENCY
Infection 9 (Suppl. 1): 37 - 39 (1981)

57 Cortney, M.A., Sawin, L.L., Weiss, D.D.
RENAL TUBULAR PROTEIN ABSORPTION IN THE RAT
J. Clin. Invest. 49: 1 - 4 (1970)

58 Craig, W.A., Gerber, A.U.
PHARMACOKINETICS OF CEFOPERAZONE: A REVIEW
Drugs 22 (Suppl. 1): 35 - 45 (1981)

59 Deimling, O.V.
ENZYMARCHITEKTUR DER NIERE UND SEXUALHORMONE
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1970)

60 Dietrich, H.G.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI OPERATIVEN EINGRIFFFEN ODER INFEKTIONEN IM KIEFER- UND GESICHTSBEREICH
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

61 Dillon, M.L., Postlewait, R.W.
CEPHALORIDINE IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION
JAMA 218: 251 - 252 (1971)

62 Dolislager, D., Fravert, D., Tune, B.M.
INTERACTION OF AMINOGLYCOSIDES AND CEPHALORIDINE IN THE RAT KIDNEY
Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 26: 13 - 23 (1979)

63 Egger, E., Jung, K., Mallmann, B.
DIE ARYLAMIDASE IM HARN VON NIERENTRANSPLANTIERTEN PATIENTEN
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11: 565 - 566 (1973)

64 Evans, C., Pollock, A.V.
THE REDUCTION OF SURGICAL WOUND INFECTIONS BY PROPHYLACTIC PARENTERAL CEPHALORIDINE
Brit. J. Surg. 60: 434 - 437 (1973)

65 Federspil, P.
KLINISCHE UND PHARMAKOKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN IM HNO-BEREICH
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

66 Fillastre, J.P., Kleinknecht, D.
ACUTE RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH CEPHALOSPORIN THERAPY
Am. Heart. J. 89: 809 - 810 (1975)

67 Florey, H.W.
ANTIBIOTIC PRODICTS OF A VERSATILE FUNGUS
Ann. Intern. Med. 43: 480 - 490 (1955)

68 Florey, H.W.
THE MEDICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS
Giornale di Microbiologia 2: 361 - 370 (1956)

69 Foord, R.D.
CEPHALORIDINE AND THE KIDNEY
Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy
Proc. 6th Int. Congr. Chemother., Tokyo, 1: 597 - 604 (1969)

70 Foord, R.D.
NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE
Brit. Med. J. 4: 493 (1971)

71 Foord, R.D.
CEPHALORIDINE, CEPHALOTHIN AND THE KIDNEY
J. Antimicrob. Chemother. 1 (Suppl.): 119 - 133 (1975)

72 FOSFOCIN
Kurzinformation von Boehringer Mannheim GmbH

73 Friedrich, F., Stammberger, H.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI CHIRURGISCHEN HNO-INFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

74 Fry, M., Plummer, D.T.
THE USE OF LIGHT SCATTERING MEASUREMENTS TO MONITOR THE STABILIZATION OF RAT KIDNEY LYSOSOMES BY THE ANTIBIOTIC CEPHALORIDINE
J. Physiol. 270: 20 - 21 (1977)

75 Fry, M., Plummer, D.T.
THE INTERACTION OF CEPHALORIDINE WITH MODEL MEMBRANE SYSTEMS AND RAT KIDNEY LYSOSOMES
Chem. Biol. Interactions 25: 113 - 124 (1979)

76 Fujii, R.
FOSFOMYCIN IN THE TREATMENT OF BACTERIAL INFECTIONS: SUMMARY OF CLINICAL TRIALS IN JAPAN
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 234 - 246 (1977)

77 Furuhama, K., Takayama, S., Kato, M., Yamada, A., Onodera T., Akimoto, T.
TOXICOLOGICAL STUDIES ON CEFOXITIN. III. INFLUENCE OF CEFOXITIN, CEPHALOTHIN, AND CEPHALORIDINE IN COMBINATION WITH DIURETICS OR PLASMA EXPANDER ON RENAL FUNCTION AND MORPHOLOGY IN RATS
Chemotherapy (Tokyo); Vol 26, ISS Suppl. 1, 195 - 204 (1978)

78 Gabriel, R., Foord, R.D., Joekes, A.M.
REVERSIBLE ENCEPHALOPATHIE AND ACUTE RENAL FAILURE AFTER CEPHALORIDINE
Brit. Med. J. 4: 283 - 284 (1970)

79 Galaske, R.G., Van Liew, J.B., Feld, L.G.
FILTRATION AND REABSORPTION OF ENDOGENOUS LOW-MOLECULAR-WEIGHT PROTEIN IN THE RAT KIDNEY
Kidney Int. 16: 394 - 403 (1979)

80 Gelehrter , T.D.
ENZYME INDUCTION
New Engl. J. Med. 294: 522 - 525 (1976)

81 Gelehrter, T.D.
ENZYME INDUCTION IN MAMMALS - AN OVERVIEW
In: Estabrook, R.W., Lindenlaub, E., (Ed.):
The induction of drug metabolism
Stuttgart, Schattauer, 7 - 24 (1979)

82 Gerber, A.U., Craig, W.
WORLDWIDE CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOPERAZONE
Drugs 22 Suppl. 1: 108 - 118 (1981)

83 Gertz, K.H.
TRANSTUBULÄRE NATRIUMCHLORIDFLÜSSE UND PERMEABILITÄT FÜR NICHTELEKTROLYTE IM PROXIMALEN UND DISTALEN KONVOLUT DER RATTENNIERE
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 276: 336 (1963)

84 Gertz, K.H.
DER ZUSAMMENHANG DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE UND DER RESORPTION AUS DEM PROXIMALEN KONVOLUT DER RATTENNIERE
Habil.-Schrift, Berlin (1964)

85 Gobernado, M., Garcia, J., Santos, M., Panadero, J., Diosdado, M.
RENAL INSUFFICIENCY AND FOSFOMYCIN
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 200 - 203 (1977)

86 Gobernado, M., Santos, J., Diosdado, M., Perez, F.
EVOLUTION OF THE SENSITIVITY TO FOSFOMYCIN OVER THE PAST TWO YEARS
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 99 - 103 (1977)

87 Gordon, A.J., Lahon, H., Phyfferon, M.
A REVIEW OF CEFOPERAZONE SODIUM IN CLINICAL USE
Second International Symposium On Cefoperazone Sodium, Hamburg 82 - 105 (1981)

88 Goto, S.
FOSFOMYCIN, ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN VITRO AND IN VIVO
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 63 - 74 (1977)

89 Graber, H., Arr, M., Ludwig, E.
HUMAN METABOLISM OF SOME CEPHALOSPORINS
Curr. Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother 10th,
2: 748 - 750 (1978)

90 Guggenbichler, J.P.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI MENINGITIS IM KINDESALTER
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

91 György, A.Z.
REEXAMINATION OF THE SPLIT OIL DRIPLET METHOD AS
APPLIED TO KIDNEY TUBULES
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 324: 328 (1971)

92 Hasumi, M., Kashiwagi, K., Amano, M.
CHANGES OF BLOOD UREA NITROGEN AND SERUM CREATININ LEVELS
FOLLOWING CEPHALORIDINE ADMINISTRATION
Jpn. J. Antibiot. 34: 1106 - 1112 (1981)

93 Heinert, G., Scherberich, J.E., Mondorf, A.W.,
Schoeppe, W., Weber, W.
ENZYME HISTOGRAMS IN NORMAL, PATHOLOGICALLY CHANGED
KIDNEYS AND HYPERNEPHROMAS BY IMAGE ANALYSIS DEVICE
VII th Congr. Nephrol. Montreal, 18th - 23rd June 1978

94 Heinert, G., Rauh, W., Scherberich, J.E., Mondorf, A.W.,
Weber, W.
QUANTITATIVE ENZYMATIC HISTOPHOTOMETRY OF MORPHOLOGIC
ALTERATIONS CAUSED BY UROLOGICALLY RELEVANT TUBULAR
KIDNEY DAMAGES USING COMPUTED IMAGE ANALYSIS DEVICE
TECHNIQUE
Urol. Int. 36: 178 - 193 (1981)

95 Hendlin, D., Stapley, E.O., Jackson, M., Wallick, H.,
Miller, A.K., Wolf, F.J., Miller, T.W., Chaiet, L.,
Kahan, F.M., Foltz, L.L., Woodruff, H.B., Mata, J.M.,
Hernandez, S., Mochales, S.
PHOSPHONOMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC PRODUCED BY STRAINS
OF STREPTOMYCES
Science 166: 122 - 123 (1969)

96 Hermans, P.E., Martin, J.K., Needham, G.H., Nichols, R.D.
LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEPHALORIDINE, A
CEPHALOSPORIN DERIVATE
Antimicrob. Agents Chemother. 5: 879 - 887 (1965)

97 Hinman, A.R., Wolinsky, E.,
NEPHROTOXICITY ASSOCIATED WITH THE USE OF CEPHALORIDINE
JAMA 200 (8): 148 - 150 (1967)

98 Hirschl, A., Stanek, G., Rotter, M., Holzmann, A., Frisch-Niggemeyer, W., Laber, G.
VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE WIRKUNGSSTEIGERUNG VON FOSFOMYCIN DURCH GLUCOSE-6-PHOSPHAT IN DER THERAPIE VON TIEREXPERIMENTELLEN INFEKTIONEN
Zentral. Bakteriol. Mikrobiol. Hyg. 250: 529 - 539 (1981)

99 Hodgkin, D.C., Maslen, E.N.
THE X-RAY ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF CEPHALOSPORIN C
Biochem. J. 79: 393 - 402 (1961)

100 Hoeffler, D., Koeppe, K., Piper, C.
THE PHARMACOKINETICS OF CEFOPERAZONE IN NORMAL AND IMPAIRED RENAL FUNCTION
Infection 9 (Suppl. 1): 24 - 29 (1981)

101 Hollenberg, N.K., Adams, D.F., Oken, D.E., Abrams, H.L., Merrill, J.P.
ACUTE RENAL FAILURE DUE TO NEPHROTOXINS
New Engl. J. Med. 282 (24): 1329 - 1334 (1970)

102 Holloway, W.J., Scott, E.G.
CLINICAL EXPERIENCE WITH CEPHALORIDINE
Antimicrob. Agents Chemother. 5: 916 - 921 (1965)

103 Horpacsy, G., Zinsmeyer, J., Schröder, K., Mebel, M.
DIE DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER BESTIMMUNG DER ALANIN-AMINOPEPTIDASE-AKTIVITÄTEN IM HARN NACH DER NIERENTRANSPLANTATION
Zschr. Urol. Bd. 66: 365 - 366 (1973)

104 Iakovlev, V.P., Klimova, V.S., Em, S.V., Rudzit, E.A.
PHARMACOKINETIC INTERFERENCE BETWEEN FUROSEMIDE AND CEPHALOSPORINS
Antibiotiki 26: 287 - 290 (1981)

105 Imoto, T.
PHARMACOKINETICS OF CEPHALORIDINE
Jpn. J. Antibiot. 34: 180 - 187 (1981)

106 Inada, Y., Terashita, Z. Shibouta, Y.
EFFECTS OF PRETREATMENT WITH 1,4-DIMORPHOLINO-7-PHENYLPYRIDO-3,4-D-PYRIDAZINE (DS-511), HYDROCHLOROTHIAZIDE AND FUROSEMIDE ON CEPHALORIDINE OR GENTAMICIN-INDUCED NEPHROTOXICITY IN THE RAT
J. Takeda Res. Lab. 37: 41 - 48 (1978)

107 Jacobsen, N.O., Jorgensen, F., Thomasen, A.C.
ON THE LOCALISATION OF SOME PHOPHATASES IN THREE DIFFERENT SEGMENTS OF THE PROXIMAL TUBULES IN THE RAT KIDNEY
J. Histochem. Cytochem. 15: 456 - 469 (1967)

108 Jendroschek, T., Belmega, G., Lode, H., Kemmerich, B., Dzwillo, G., Koeppe, P., Wagner, J.
CEFOPERAZON - EIN NEUES CEPHALOSPORIN-ANTIBIOTIKUM MIT ERWEITERTEM WIRKUNGSSPEKTRUM
Med. Klinik 76: 102 - 107 (1981)

109 Jösch, W., Dubach, U.C.
EINFLUSS DER DIURESE AUF DIE ENZYMURIE
Clin. Chim. Acta 15: 325 - 330 (1967)

110 Kabins, S.A., Cohen, S.
CEPHALORIDINE THERAPY AS RELATED TO RENAL FUNCTION
Antimicrob. Agents Chemother. 5: 922 - 932 (1965)

111 Kahan, F.M., Kahan, J.S., Cassidy, P.J., Kropp, H.
THE MECHANISM OF ACTION OF FOSFOMYCIN (PHOSPHONOMYCIN)
Ann. N. Y. Acad. Sci. 364 - 386 (1974)

112 Kaplan, K., Reisberg, B., Weinstein, L.
CEPHALORIDINE - STUDIES OF THERAPEUTIC ACTIVITY AND UNTOWARD EFFECTS
Arch. Intern. Med. 121: 17 - 23 (1968)

113 Kaplowitz, I.G., Sparling, G.F.
CEFOPERAZONE IN THE TREATMENT OF LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS
Symposium New Orleans Sept. 1980
(Excerpta Medica, Amsterdam, 11, 1980)

114 Kayser, F.H.
MIKROBIOLOGISCHE STUDIEN ÜBER CEFOPERAZON
Clin. Ther. 3 (special issue): 24 (1980)

115 Kayser, F.H., Huf, E., Homberger, F.
THE MICROBIOLOGY OF CEFOPERAZONE
Infection 9 Suppl. 1: 6 - 12 (1981)

116 Kenny, A.J., George, S.G., Aparicio, S.G.R.
THE LOCALISATION OF PEPTIDASES IN MICROVILLI FROM THE BRUSH BORDER OF THE PROXIMAL RENAL TUBULE OF THE RABBIT
Biochem. J. 155: 18 (1969)

117 Kestle, D.G., Kirby, W.M.M.
CLINICAL PHARMACOLOGY AND IN VITRO ACTIVITY OF FOSFOMYCIN
Antimicrob. Agents Chemother. 332 - 337 (1969)

118 Kirby, W.M.M., Regamey, C.
PHARMACOKINETICS OF CEFAZOLIN COMPARED WITH FOUR OTHER CEPHALOSPORINS
J. Inf. Dis. 128: 341 - 346 (1973)

119 Kirby, W.M.M.
PHARMACOKINETICS OF FOSFOMYCIN
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 141 - 151 (1977)

120 Klaus, D.
ÜBER AMINOPEPTIDASEN IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS
Ärztl. Forschung 16: 9 - 23 (1962)

121 Koeda, T., Odaki, M., Niizato, T.
THE EFFECT OF FOSFOMYCIN UPON RENAL FUNCTION
Jpn. J. Antibiot. 31: 525 - 527 (1978)

122 Koeda, T., Odaki, M., Sasaki, H., Yokota, M., Watanabe, H., Kawaoto, H., Ito, T., Ishiwatari, N.
TOXICOLOGICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN SODIUM.
I. ACUTE TOXICITY IN MICE AND RATS
Jpn. J. Antibiot. 32: 61 - 66 (1979)

123 Koeda, T., Odaki, M., Sasaki, H., Yokota, M., Niizato, T., Watanabe, H., Kawaoto, H., Ito, T., Kumagai, K., et al.
TOXICOLOGICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN SODIUM.
II. SUBACUTE TOXICITY IN RATS AND RABBITS
Jpn. J. Antibiot. 32: 67 - 81 (1979)

124 Koeda, T., Odaki, M., Sasaki, H., Yokota, M., Niizato, T., Watanabe, H., Kawaoto, H., Ito, T., Kumagai, K., et al.
TOXICOLOGICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN SODIUM.
III. CHRONIC TOXICITY IN RATS AND DOGS
Jpn. J. Antibiot. 32: 82 - 105 (1979)

125 Koser, B.
QUANTITATIVE IMMUNOLOGISCHE UND ENZYMATISCHE BESTIMMUNG VON MEMBRANPROTEINEN DES PROXIMALEN TUBULUS IM URIN; IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE PROGREDIENZ DER GLOMERULONEPHRITIS
Inaugural-Dissertation, Fachbereich Humanmedizin
Frankfurt am Main (1976)

126 Kosmides, J., Polyzos, A., Daikos, G.K.
PHARMACOKINETIC INTERACTIONS BETWEEN CEPHALOSPORINS AND FUROSEMIDE ARE INFLUENCED BY ADMINISTRATION TIME REATIONSHIPS
Curr. Chemother. Infect. Dis., Proc. Int. Congr. Chemother., 11th 1: 673 - 675 (1980)

127 Krüger, C.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN ZUR GEZIELTEN THERAPIE BRONCHO-PULMONALER BAKTERIELLER INFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum, Salzburger Symposium 23./24. April 1982

128 Kuo, C.H., Hook, J.B.
EFFECT OF PHENOBARBITAL TREATMENT ON RENAL CORTICAL ACCUMULATION OF CEPHALORIDINE IN RABBITS
Pharmacologist 23/3 (No. 409) (1981)

129 Kuo, C.H., Hook, J.B.
EFFECT OF PHENO BARBITAL PIPERONYL BUTOXIDE AND SKF-525-A PROADIFEN HYDRO CHLORIDE ON CEPHALORIDINE INDUCED NEPHROTOXICITY IN RABBITS AND RATS
Fed. Proc. 40 (3 Part 1) No. 2332 (1981)

130 Lagast, H., Klastersky, J.,
THE TREATMENT OF GRAM-NEGATIVE BACILLARY SEPTICEMIA WITH CEFOPERAZONE
Infection 9 (Suppl. 1): 58 (1981)

131 Lawson, D.H., Mocadam, R.F., Singh, H., Gavras, H., Linton, A.L.
THE NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE
Postgrad. Med. J. 46: 36 - 39 (1970)

132 Lawson, D.H., Mocadam, R.F., Singh, H., Gavras, H., Hartz, S., Turnbull, D., Linton, A.L.
EFFECT OF FUROSEMIDE ON ANTIBIOTIC INDUCED RENAL DAMAGES IN RATS
J. Infect. Dis. 126: 593 - 600 (1972)

133 Ledger, W.J., Allen, P., Berkeley, A.
CEFOPERAZONE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL INFECTIONS
Symposium New Orleans Sept. 1980
(Excerpta Medica, Amsterdam, 12, 1980)

134 Linton, A.C., Bailey, R.R., Turnbull, D.I.
RELATIVE NEPHROTOXICITY OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS IN AN ANIMAL MODEL
Can. Med. Assoc. J. 107: 416 - 419 (1972)

135 Lottersberger, E.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI OSTEOMYELITIS
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

136 Luckmann, E., Körner, F.
DIE LEUCIN-AMINOPEPTIDASE IM HARN BEI NIERENERKRANKUNGEN
Klin. Wschr. 50: 1003 - 1008 (1972)

137 Maack, T., Johnson, V., Kau, S.T., Figueiredo, J., Sigulem, D.
RENAL FILTRATION, TRANSPORT AND METABOLISM OF LOW-MOLECULAR-WEIGHT PROTEINS: A REVIEW.
Kidney Int. 16: 251 - 270 (1979)

138 Madsen, K.M., Harris, R.H., Tisher, C.C.
UPTAKE AND INTRACELLULAR DISTRIBUTION OF FERRITIN IN THE RAT DISTAL CONVOLUTED TUBULE
Kidney Int. 21: 354 - 361 (1982)

139 Mandell, G.L.
CEPHALORIDINE
Ann. Internal. Med. 79: 561 - 565 (1973)

140 Marget, W.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI STAPHYLOKOKKEN-INFEKTIONEN IN DER PÄDIATRIE
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

141 Marti, M.C., Farquet, C., Fabre, J., Rudhardt, M.
PHARMACOKINETICS AND BILIARY EXCRETION OF CEFOPERAZONE IN PATIENTS WITH BILE DUCT DRAINAGE
Infection 9 (Suppl. 1): 34 - 36 (1981)

142 Mashimo, K.
CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOPERAZONE IN BILIARY TRACT INFECTIONS
Drugs 22 (Suppl. 1): 100 (1981)

143 Mason, E.E., Chernigoy, F.A., Gulesserian, H.P, Tector, A.J.
ENZYMURIA IN ICTERIC SURGICAL PATIENTS
Surg. Gynecol. Obstetr. 122: 333 - 339 (1966)

144 Mathews, D.D., Agarval, V., Ross, H.
A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL OF A SHORT COURSE OF CEPHALORIDINE IN THE PREVENTION OF INFECTION AFTER ABDOMINAL HYSTERECTOMY
Brit. J. Obst. Gyn. 85: 381 - 385 (1978)

145 Mattenheimer, H.
ENZYMES IN THE URINE
Med. Clin. Amer. 55: 1493 - 1508 (1971)

146 Mattenheimer, H.
ENZYMES IN RENAL DISEASES
Ann. Clin. Lab. Sci. 7: 442 - 432 (1977)

147 Mc Murtry, R.J., Mitchell, J.R.
RENAL AND HEPATIC NECROSIS AFTER METABOLIC ACTIVATION OF 2-SUBSTITUTED FURANS AND THIOPENES, INCLUDING FUROSEMIDE AND CEPHALORIDINE
Toxico. Appl. Pharmacol. 42: 285 - 300 (1977)

148 Meyer, H.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI MUCOVISCIDOSE
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

149 Mondorf, A.W., Kinne, R., Scherberich, J.E. Falkenberg, F.
ISOLIERUNG, ENZYMATISCHE UND IMMUNOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG EINER PLASMAMEMBRANFRAKTION VOM PROXIMALEN TUBULUS
Clin. Chim. Acta. 37: 25 - 32 (1972)

150 Mondorf, A.W., Carpenter, C.B., Scherberich, J.E. Merill, J.
BRUSH BORDER PROTEINS IN URINE AFTER HUMAN KIDNEY TRANSPLANTATION AND ACUTE RENAL FAILURE
V. Intern. Congr. Nephrol. (1972)

151 Mondorf, A.W.
DIE BEDEUTUNG LOKALISATIONSSPEZIFISCHER ENZYME IM HARN FÜR TOXIKOLOGISCHE UND KLINISCH-PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
Arzneimittelforschung 3: 1634 - 1637 (1973)

152 Mondorf, A.W., Scherberich, J.E., Reitinger, W.
QUANTITATIVE IMMUNOLOGICAL DETERMINATION OF BRUSH BORDER PROTEINS IN URINE: THEIR ROLE IN THE PROGRESSION OF INFLAMMATORY AND TOXIC RENAL DAMAGE
Contr. Nephrol. 1: 119 - 125 (1975)

153 Mondorf, A.W., Breier, J., Hendus, J., Scherberich, J.E., Mackenrodt, G., Shah, P.M., Stille, W., Schoeppe, W.
EFFECT OF AMINOGLYCOSIDES ON PROXIMAL TUBULAR MEMBRANES OF THE HUMAN KIDNEY
Europ. J. Clin. Pharmacol. 13: 133 - 142 (1978)

154 Mondorf, A.W., Zegelmann, M., Klose, J., Maske, L., Scherberich, J.E., Stefanescu, T., Müller, H., Schoeppe, W.
EFFECT OF VARIOUS CEPHALOSPORINS ON THE PROXIMAL TUBULE OF THE HUMAN KIDNEY
Europ. J. Clin. Pharmacol. 13: 357 - 363 (1978)

155 Mondorf, A.W., Zegelmann, M., Klose, J., Hendus, J., Breier, J.
COMPARATIVE STUDIES ON THE ACTION OF AMINOGLYCOSIDES AND CEPHALOSPORINS ON THE PROXIMAL TUBULE OF HUMAN KIDNEY
J. Antimicrob. Chemother. 4 (Suppl. A): 53 - 57 (1978)

156 Mondorf, A.W., Hundt, J., Soder, G.F., Klose, J., Maske, L.
UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE TUBULOTOXISCHER WIRKUNGEN VON CEPHALOSPORINEN
Infection 7 (Suppl. 1): 116 - 118 (1979)

157 Mondorf, A.W., Scherberich, J.E., Stefanescu, T., Mitrou, P.S., Schoeppe, W.
ELIMINATION OF BRUSH BORDER MEMBRANE PROTEIN IN URINE CAUSED BY TOXIC ALTERATIONS OF THE TUBULAR CELL
Contr. Nephrol. 24: 99 - 108 (1981)

158 Mondorf, A.W., Heinert, G.
VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR NEPHROTOXIZITÄT VERSCHIEDENER ANTIBIOTIKA
Tagungsbericht der XXVII. Tagung der Nordrhein-Westfälischen Gesellschaft für Urologie
Bad Neuenahr/Ahrweiler, Mai 1981: 88 - 91 (1981)

159 Mondorf, A.W., Jakob, H., Jelinek, C., Scherberich, J.E., Hess, H., Schoeppe, W.
ENZYMURIA AS A MARKER OF DRUG INDUCED NEPHROTOXICITY
Ototoxicity of drugs, Ed. J.P. Fillastre, Editions Inserm, Publications de L'Universite de Rouen: 167 - 178 (1982)

160 Mondorf, A.W.
URINARY ENZYMATIC MARKERS OF RENAL DAMAGE
in The Aminoglycosides, Ed. A. Whelton, H.C. Neu,
Marcel Dekker, Inc. New York, Basel 2: 283 - 301 (1982)

161 Morimoto, K., Shimizu, M., Miyaji, T., Nakagawa, H.
NEPHROTOXICITY OF CEFROXADINE
Chemotherapy (Tokyo) 28: 131 - 143 (1980)

162 Morin, J.P., Bendirdjian, J.P., Fillastre, J.P.,
Vaillant, R.
INTERFERENCE OF FOSFOMYCIN WITH LYSOSOMAL MEMBRANE
INTEGRITY OF RAT KIDNEY CELLS
Drugs Exptl. Clin. Res. 4: 63 - 66 (1978)

163 Morin, J.P., Bendirdjian, J.P., Fillastre, J.P.,
Vaillant, R.
EFFECT OF FOSFOMYCIN ON THE INTEGRITY OF THE LYSOSOMAL
MEMBRANE FROM RAT KIDNEY CELLS
Minerva Med. 69: 4075 - 4078 (1978)

164 Morin, R.B., Jackson, B.G., Flynn, E.H., Roeske, R.W.
CHEMISTRY OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS.
I. 7-AMINOCEPHALOSPORANIC ACID FROM CEPHALOSPORIN C
J. Am. Chem. Soc. 84: 3400 - 3401 (1962)

165 Moritz, A.
KLINISCHE PHARMAKOLOGIE VON FOSFOMYCIN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

166 Mössner, G.
STAND DER MENINGITISBEHANDLUNG UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
VON FOSFOMYCIN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

167 Murayama, T.
RENAL TRANSPORT AND NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE
Hokkaido Igaku Zasshi 55: 527 - 536 (1980)

168 Murayama, T.
RENAL TRANSPORT AND NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE
Hokkaido J. Med. Sci. 55: 527 - 536 (1981)

169 Naber, K.
KEIMELIMINATIONSKINETIK BEI KOMPLIZIERTEN HARNWEGS-INFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

170 Nachlas, M.M., Monis, B., Rosenblatt, D., Seligman, A.M.
IMPROVEMENT IN THE HISTOCHEMICAL LOCALIZATION OF LEUCINE AMINOPEPTIDASE WITH A NEW SUBSTRAT L-LEUCYL-4-METHOXY-2-NAPHTHYLAMIDE
J. Biophysic. Biochem. Cytol. 7: 261 - 264 (1960)

171 Neu, H.C.
CLINICAL USES OF CEPHALOSPORINS
The Lancet, July 31, 252 - 255 (1982)

172 Neuman, M., Fluteau, G.
BLOOD AND URINARY CONCENTRATIONS OF FOSFOMYCIN AS A FUNCTION OF THE RENAL FUNCTION VALUE
Chemotherapy (Basel) 23 Suppl. 1: 196 - 199 (1977)

173 Neuman, M.
COMPARATIVE STUDY OF THE RENAL TOXICITY OF AMIKACIN ALONE AND COMBINED WITH FOSFOMYCIN
Int. J. Clin. Pharm. Res. II (1): 9 - 20 (1982)

174 Ngaha, E.O., Fry, M., Plummer, D.T.
THE EFFECT OF CEPHALORIDINE ON THE STABILITY OF THE RAT KIDNEY LYSOSOMES
Chem. Biol. Interactions 24: 199 - 208 (1979)

175 Norrby, R., Stenquist, K., Elgefors, B.
INTERACTION BETWEEN CEPHALORIDINE AND FUROSEMIDE IN MAN
Scand. J. Infect. Dis. 8: 209 - 212 (1976)

176 Nolden, K.D.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN IN DER UNFALLCHIRURGIE
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

177 Oken, D.E., Flamenbaum, W.
MICROPUNCTURE STUDIES OF PROXIMAL TUBULE ALBUMIN CONCENTRATIONS IN NORMAL AND NEPHROTIC RATS
J. Clin. Invest. 50: 1498 (1971)

178 Opitz, A., Herrmann, I., Herrath, D., Schaefer, K.
AKUTE NIERENINSUFFIZIENZ NACH GENTAMYCIN-CEPHALOSPORIN-KOMBINATIONSTHERAPIE
Med. Welt 11: 434 - 438 (1971)

179 Periti, P., Mazzei, T., Mini, E., Novelli, A., Nicoletti, P., Lamanna, A.
HIGH DOSE FOSFOMYCIN: INDICATIONS, TOLERANCE, AND PHARMACOKINETIC
Drugs Exp. Clin. Res. 5: 373 - 377 (1979)

180 Perkins, R.L., Apicella, M.A., Lee, I.S., Cuppage, F.E., Saslaw, S.
CEPHALORIDINE AND CEPHALOTHIN: COMPARATIVE STUDIES OF POTENTIAL NEPHROTOXICITY
J. Lab. and Clin. Med. 75 - 84 (1968)

181 Peters, H.J.
KLINISCHE WIRKUNG UND VERTRÄGLICHKEIT VON FOSFOMYCIN BEI HARNWEGINFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum, Salzburger Symposium 23./24. April 1982

182 Peters, J.E., Mampel, E., Schneider, I., Burchardt, U., Fukala, E., Ahrens, I., Haschen, R.J.
ALANIN-AMINOPEPTIDASE IM HARN BEI NIERENERKRANKUNGEN
Clin. Chim. Acta 37: 213 - 223 (1972)

183 Pillwein, K.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI OSTEOMYELITIS IM KINDESALTER
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum, Salzburger Symposium 23./24. April 1982

184 Plummer, D.T., Ngaha, E.O., Wright, P.J., Leathwood, P.D., Blake, M.E.
THE SENSITIVITY OF URINARY MEASUREMENTS FOR DETECTING RENAL INJURY
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9: 71 - 87 (1979)

185 Raab, W., Moerth, C.
RENAL EFFECTS OF GENTAMYCIN AND CEPHALORIDINE. EVALUATION BY RENAL ENZYME EXCRETION STUDIES IN RATS AND COMPARISON WITH OTHER ANTIBIOTICS
Arzneimittelforschung 26: 377 - 379 (1976)

186 Reiner, N.E., Bloxham, D.D., Thompson, W.L.
NEPHROTOXICITY OF GENTAMICIN AND TOBRAMICIN GIVEN ONCE DAILY OR CONTINUOUSLY IN DOGS
J. Antimicrob. Chemother. 4: 85 - 101 (1978)

187 Rodriguez, A., Olay, T., De Vicente, M.V.
SYNERGIC ACTIVITY OF FOSFOMYCIN IN ASSOCIATION WITH OTHER ANTIBACTERIAL AGENTS: A REVIEW
Drugs Exptl. Clin. Res. 6: 281 - 288 (1980)

188 Rosenthal, T., Boichis, H.
NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE
Brit. Med. J. 4: 115 (1971)

189 Ross, B.D., Bullock, S.
THE PERFUSED RAT KIDNEY IN STUDIES OF RENAL METABOLISM AND DISEASE
Przegl. Lek. 34: 390 - 400 (1977)

190 Roth, M.
UNE UNTRAMICRO-METHODE FLUORIMETRIQUE POUR LE DOSAGE DE LA LEUCINE-AMINOPEPTIDASE DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES
Clin. Chim. Acta 9: 448 - 453 (1964)

191 Rylander, M., Holm, S.E., Norrby, R., Brorson, J.E.
STUDIES ON THE PHARMACOKINETICS OF CEFOXITIN, CEFUROXIME, CEPHALORIDINE AND CEPHALOTHIN USING SUBCUTANEOUS TISSUE CAGES
Scand. J. Infect. Dis. 13: 52 - 57 (1978)

192 Sack, K., Wilhelm, J.
VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER NEPHROTOXIZITÄT VON CEPHALOSPORIN-DERIVATEN: CEPHALOTHIN, CEPHAZOLIN, CEPHRADIN
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80: 665 - 667 (1974)

193 Schalkhäuser, K.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI DER BEHANDLUNG KOMPLIZIERTER HARNWEGINFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

194 Scherberich, J.E., Falkenberg, E., Mondorf, A.W., Müller, H., Pfleiderer, G.
BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDIES ON ISOLATED BRUSH ORDER MEMBRANES OF HUMAN KIDNEY CORTEX AND THEIR MEMBRANE SURFACE PROTEINS
Clin. Chim. Acta 55: 179 - 197 (1974)

195 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W.
STUDIES ON MEMBRANE SURFACE PROTEINS FROM HUMAN KIDNEY BY CON-A-AFFINITY CHROMATOGRAPHY
Prot. Biol. Fluids 23: 575 - 579 (1975)

196 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W., Falkenberg, F.
IMMUNOLOGICAL STUDIES ON BRUSH BORDER MEMBRANE ANTIGENS OF HUMAN KIDNEY EXCRETED INTO URINE UNDER PATHOLOGICAL CONDITIONS
Z. Immun. Forsch. 152: 112 (1976)

197 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W., Jost, R.
ZUR DIFFERENZIERUNG VON AMINOPEPTIDASEN IM URIN MIT HILFE EINES SYNTHETISCHEN TRIPEPTIDS
Klin. Wschr. 54: 1193 - 1195 (1976)

198 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W., Fassbinder, W., Koch, K.M.
TUBULAR HISTURIA AND SERUMPROTEINURIA FOLLOWING HUMAN KIDNEY ALLOTRANSPLANTATION
Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass. 13: 159 (1976)

199 Scherberich, J.E., Gauhl, C., Mondorf, A.W.
BIOCHEMICAL, IMMUNOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL CHARACTERIZATION OF BRUSH BORDER MEMBRANES FROM HUMAN KIDNEY
Curr. Probl. Clin. Biochem. 8: 85 - 95 (1978)

200 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W.
EXCRETION OF KIDNEY BRUSH BORDER ANTIGENS AS A QUANTITATIVE INDICATOR OF TUBULAR DAMAGE
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9: 281 - 298 (1979)

201 Scherberich, J.E., Mondorf, A.W., Schoeppe, W.
SIDE EFFECTS OF ANTIMICROBIAL THERAPY: NEPHROTOXIC POTENTIAL OF ANTIBIOTICS (AMINOGLYCOSIDES, CEPHALOSPORINS) AS MONITORED BY BRUSH BORDER TISSUE PROTEINURIA
Pyelonephritis IV 176 - 189 (1980)

202 Schinetti, M.L., Greco, R., Giovanni, L., Bertelli, A.
IN VITRO EFFECTS OF PHOSPHOMYCIN ON INTRACELLULAR CYCLIC NUCLEOTIDES AND HISTAMINE RELEASES
Drugs Exptl. Clin. Res. 5: 2 - 3 (1979)

203 Shimizu, K.
CEFOPERAZONE: ABSORPTION, EXCRETION, DISTRIBUTION, AND METABOLISM
Clin. Ther. 3: 60 - 79 (1980)

204 Siltanenen, P., Kekki, M.
EFFECT OF EXERCISE ON THE ELEMENTS OF URINARY SEDIMENT
Acta med. Scand. 164: 151 (1958)

205 Silverblatt, F., Turck, M., Bulger, R.
NEPHROTOXICITY DUE TO CEPHALORIDINE: A LIGHT- AND ELECTRON-MICROSCOPIC STUDY IN RABBITS
J. Inf. Dis. 122: 33 - 44 (1970)

206 Silverblatt, F., Harrison, W.O., Turck, M.
NEPHROTOXICITY OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS IN EXPERIMENTAL ANIMALS
J. Inf. Dis. 128: 367 - 372 (1973)

207 Smith, H.W.
THE KIDNEY
University Press, Oxford (1951)

208 Spencer, J.L., Siu, F.Y., Jackson, B.G., Higgins, H., Flynn, E.H.
CHEMISTRY OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS IN SYNTHESIS OF CEPHALORIDINE
J. Org. Chem. 32: 500 - 501 (1967)

209 Stenger, J., Rommelsheim, K.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI CHIRURGISCHEN INTENSIV-PATIENTEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

210 Straus, W.
OCCURENCE OF PHAGOSOMES AND PHAGO-LYSOSOMES IN DIFFERENT SEGMENTS OF THE NEPHRON IN RELATION TO THE REABSORPTION, TRANSPORT, DIGESTION, AND EXTRUSION OF INTRAVENOUSLY INJECTED HORSERADISH-PEROXIDASE
J. Cell Biol. 21: 295 - 308 (1964)

211 Sugarman, B., Pesanti, E.
TREATMENT FALLURES SECONDARY TO IN VIVO DEVELOPMENT OF DRUG RESISTANCE BY MICROORGANISMS
Reviews Infect. Dis. 2: 153 - 168 (1980)

212 Tändler, P., Träger, D.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN IN DER OPERATIVEN ORTHOPÄDIE
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

213 Taylor, A.B.
CEPHALOSPORANIC ACIDS. PART III. REACTIONS WITH PYRIDINE - KINETICS AND MECHANISM
J. Chem. Soc. 1965: 7020 - 7028 (1965)

214 Terhorst, B., Lymberopoulos, S., Buss, H.
TIEREXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER NEPHROTOXIZITÄT VON CEPHALORIDIN
Med. Welt 22: 1565 - 1569 (1971)

215 Thornsberry, C., Jones, R.N.
CEFOPERAZONE: SPECTRUM OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND DISC DIFFUSION TESTING
Drugs 22: 3 - 12 (1981)

216 Tilstone, W.J., Semple, P.F.
EFFECTS OF FUROSEMIDE ON GLOMERULAR FILTRATION RATE AND CLEARANCE OF PRACTOLOL, DIGOXIN, CEPHALORIDINE AND GENTAMYCIN
Clin. Pharmacol. Ther. 22: 389 - 394 (1977)

217 Timmler, R.
VERTRÄGLICHKEIT VON FOSFOMYCIN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum, Salzburger Symposium 23./24. April 1982

218 Tune, B.M.
EFFECT OF ORGANIC ACID TRANSPORT INHIBITORS ON RENAL CORTICAL UPTAKE AND PROXIMAL TUBULAR TOXICITY OF CEPHALORIDINE
J. Pharmacol. Exp. Ther. 181: 250 - 256 (1972)

219 Tune, B.M., Fernholt, M.
RELATIONSHIP BETWEEN CEPHALORIDINE AND P-AMINOHIPPURATE TRANSPORT IN THE KIDNEY
Amer. J. Physiol. 225: 1114 - 1117 (1973)

220 Tune, B.M.
RELATIONSHIP BETWEEN THE TRANSPORT AND TOXICITY OF CEPHALOSPORINS IN THE KIDNEY
J. Inf. Dis. 132: 189 - 194 (1975)

221 Tune, B.M., Wu, K.Y., Kemson, R.L.
INHIBITION OF TRANSPORT AND PREVENTION OF TOXICITY OF CEPHALORIDINE IN THE KIDNEY. DOSE-RESPONSIVENESS OF THE RABBIT AND GUINEA-PIG TO PROBENECID
J. Pharmacol. Exp. Therap. 202: 466 - 471 (1977)

222 Tune, B.M., Wu, K.Y., Longerbeam, D.F., Kempson, R.L.
TRANSPORT AND TOXICITY OF CEPHALORIDINE IN THE KIDNEY. EFFECT OF FUROSEMIDE, P-AMINOHIPPURATE AND SALINE DIURESIS
J. Pharmacol. Exp. Ther. 202: 472 - 478 (1977)

223 Tune, B.M., Wu, K.Y., Fravert, D., Holtzmann, D.
EFFECT OF CEPHALORIDINE ON RESPIRATION BY RENAL CORTICAL MITOCHONDRIA
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201: 98 - 100 (1979)

224 Tune, B.M., Fravert, D.
MECHANISM OF CEPHALOSPORIN NEPHROTOXICITY: A COMPARISON OF CEPHALORIDINE AND CEPHALOGLYCIN
Kidney Intern. 18: 591 - 600 (1980)

225 Tune, B.M., Fravert, D.
CEPHALOSPORIN NEPHROTOXICITY: TRANSPORT, CYTOTOXICITY AND MITOCHONDRIAL TOXICITY OF CEPHALOGLYCIN
J. Pharmacol. Exp. Ther. 215: 186 - 190 (1980)

226 Tune, B.M., Browning, M.C., Hsu, C.Y., Fravert, D.
PREVENTION OF CEPHALOSPORIN NEPHROTOXICITY BY OTHER INHIBITION OF RENAL CORTICAL UPTAKE
J. Infect. Dis. 145: 174 - 180 (1982)

227 Ueda, Y., Shimada, J.
CLINICAL EVALUATION OF CEFOPERAZONE IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS
Second International Symposium on Cefoperazone Sodium, Hamburg, 58 - 69 (1981)

228 Van Liew, J.B., Buentig, W., Stolte, H., Boylan, J.W.
PROTEIN EXCRETION: MICROPUNCTURE STUDY OF RAT CAPSULAR AND PROXIMAL TUBULE FLUID
Amer. J. Physiol. 219: 299 (1970)

229 Venkatachalam, M.A., Bernard, D.B., Donohoe, J.F., Levinsky, N.G.
ISCHEMIC DAMAGE AND REPAIR IN THE RAT PROXIMAL TUBULE: DIFFERENCES AMONG THE S_1, S_2 AND S_3 SEGMENTS
Kidney Int. 14: 31 - 49 (1978)

230 Viotte, G., Morin, J.P., Bendirdjian, J.P., Godin, M. Fillastre J.P.
FUNCTIONAL, HISTOLOGICAL, ULTRASTRUCTURAL, AND BIOCHEMICAL STUDY ON THE EFFECT OF INCREASING DOSES OF FOSFOMYCIN, GENTAMICIN AND THEIR COMBINATION ON THE RAT KIDNEY

C. R. Seances Soc. Biol. Ses Fil. 173: 1152 - 1156 (1979)

231 Viotte, G., Morin, J.P., Bendirdjian, J.P., Ducastelle, B., Godin, M., Fillastre, J.P.
THE EFFECTS OF INCREASING DOSES OF FOSFOMYCIN, GENTAMICIN AND THEIR ASSOCIATION ON THE RAT KIDNEY
Drugs Exp. Clin. Res. 6: 317 - 324 (1980)

232 Vömel, W.
BAKTERIOLOGISCHE FRAGEN ZU FOSFOMYCIN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum,
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

233 Wachsmuth, E.D., Wirz, H.
RELEVANCE OF ENZYME EVALUATIONS IN 24 H URINE OF RAT KIDNEY INJURY CAUSED BY I.V. CEPHALORIDINE INFECTION
Curr. Probl. Clin. Biochem. 9: 88 - 104 (1979)

234 Wachsmuth, E.D.
QUANTIFICATION OF NEPHROTOXICITY IN RABBITS BY AUTOMATED MORPHOMETRY OF ALKALINE PHOSPHATASE STAINED KIDNEY SECTIONS
Histochemistry 71: 235 - 248 (1981)

235 Wallis, W.A., Roberts, H.V.
METHODEN DER STATISTIK
ro ro ro Handbuch (1972)

236 Warren, J.W.
THE EFFICACY OF CEFOPERAZONE IN PATIENTS WITH BACTEREMIA
Symposium New Orleans, Sept. 1980
(Excerpta Medica, Amsterdam, 13, 1980)

237 Welles, J.S., Gibson, W.R., Harris, P.N.
TOXICITY, DISTRIBUTION AND EXCRETION OF CEPHALORIDINE IN LABORATORY ANIMALS
Antimicrob. Agents Chemother. 5: 863 - 869 (1965)

238 Wiederholt, M.K., Hierholzer, K., Rumrich, G., Holzgreve, H.
TRANSTUBULÄRE NATRIUMSTRÖME IM PROXIMALEN UND DISTALEN TUBULUS ADRENALEKTOMIERTER RATTEN
Pflügers Arch. Ges. Physiol. 281: 95 (1964)

239 Wieser, O.
EINSATZ VON FOSFOMYCIN BEI ATEMWEGINFEKTIONEN
Fosfomycin - ein neuartiges Antibiotikum
Salzburger Symposium 23./24. April 1982

240 Winchester, J.F., Kennedy, A.C.
ABSCENCE OF NEPHROTOXICITY DURING CEPHALORIDINE THERAPY FOR URINARY TRACT INFECTION
Lancet 2 (776): 514 - 516 (1972)

241 Wise, R.
PENICILLINS AND CEPHALOSPORINS: ANTIMICROBIAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
The Lancet, July 17, 140 - 143 (1982)

242 Wold, J.S., Jost, R.R., Owen, N.V.
NEPHROTOXICITY OF CEPHALORIDINE IN NEWBORN RABBITS: ROLE OF THE RENAL ANIONIC TRANSPORT SYSTEM
J. Pharmacol. Exp. Ther. 201: 778 - 785 (1977)

243 Wold, J.S., Turnipseed, S.A.
DETERMINATION OF CEPHALORIDINE IN SERUM AND TISSUE BY HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY
J. Chromatog. 136: 170 - 173 (1977)

244 Wold, J.S., Turnipseed, S.A.
AGE-DEPENDENT RENAL ACCUMULATION OF CEPHALORINE IN THE RABBIT
Drug Metabol. Dispos. 6: 87 - 90 (1978)

245 Wold, J.S., Turnipseed, S.A., Miller, B.L.
THE EFFECT OF RENAL CATION TRANSPORT INHIBITION ON CEPHALORIDINE NEPHROTOXICITY
Toxicol. Appl. Pharmacol. 47: 115 - 122 (1979)

246 Woodruff, H.B., Mata, J.M., Hernandez, S., Mochales, S., Rodriguez, A., Stapley, E.O., Miller, A.K., Hendlin, D.
FOSFOMYCIN: LABORATORY STUDIES
Chemotherapy 23 Suppl. 1: 1 - 22 (1977)

247 Yoneda, T., Masatani, H., Shibata, T., Nakada, H., Kawamura, Y., Sato, S., Nagasawa, M., Takimoto, Y, Takai, A.
TOXICITY TESTS OF CEFOPERAZONE. I. ACUTE TOXICITY TEST IN MICE, RATS AND DOGS
Chemotherapy (Tokyo) 28: 179 - 188 (1980)

248 Yoneda, T., Shibata, T., Masatani, H., Sato, S., Kawamura, Y., Iwasaki, S., Nagai, A., Takimoto, Y., Nagasawa,M., Takai, A.

TOXICITY TEST OF CEFOPERAZONE. II. SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY TESTS IN RATS WITH INTRAPERITONEAL ADMINISTRATION
Chemotherapy (Tokyo) 28 Suppl. 6: 189 - 219 (1980)

249 Yoneda, T., Masatani, H., Kawamura, Y., Shibata, T., Sato, S., Iwasaki, S., Nagasawa, M., Takimoto, Y., Takai, A.
TOXICITY TESTS OF CEFOPERAZONE. III. SUBACUTE TOXICITY TEST IN BEAGLE DOGS WITH INTRAVENOUS ADMINITRATION FOR 38 DAYS
Chemotherapy (Tokyo) 28 Suppl. 6: 220 - 251 (1980)

250 Yoneda, T., Masatano, H., Kawamura, Y., Nagai, A., Shibata, T., Sato, S., Iwasaki, S., Takimoto, Y., Nagasawa M., Takai, A.
TOXICITY TESTS OF CEFOPERAZONE. IV. SUBACUTE TOXICITY TEST IN CRAB-EATING MONKEYS WITH THE INTRAMUSCULAR ADMINITRATION FOR ONE MONTH
Chemotherapy (Tokyo) 28 Suppl. 6: 252 - 267 (1980)

251 Yoneda, T., Masatani, H., Shibata, T., Kawamura, Y., Sato, S., Iwasaki, S., Takimoto, Y., Nagasawa, M., Takai, A.
SUBACUTE TOXICITY TEST OF CEFOPERAZONE IN BEAGLE DOGS WITH INTRAVENOUS ADMINITRATION FOR 3 MONTHS
Jpn. J. Antibiot. 33: 1028 - 1055 (1980)

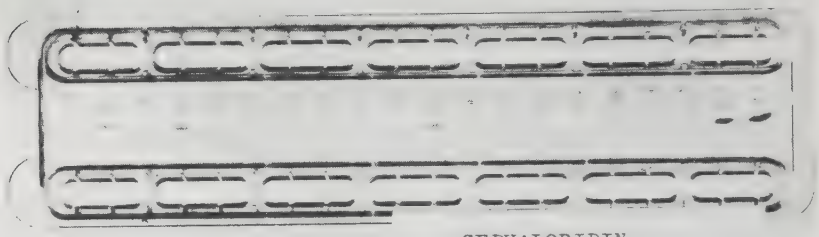
252 Yoneda, T., Kawamura, Y., Sato, S., Nagai, A., Masatani, H., Shibata, T., Iwasaki, S., Nagasawa, M., Takimoto, Y. et al.
SUBACUTE TOXICITY TEST OF CEFOPERAZONE IN BEAGLE DOGS WITH INTRAMUSCULAR ADMINITRATION FOR 3 MONTHS
Jpn. J. Antibiot. 33: 1056 - 1083 (1980)

253 Yoneda, T., Iwasaki, S., Sato, S., Nakagawa, S., Hayashi, T., Takai, A.
INFLUENCE OF CEFOPERAZONE IN COMBINATION WITH FUROSEMIDE ON THE KIDNEY
Chemotherapy (Tokyo) 28 Suppl. 6: 292 - 306 (1980)

254 Zegelman, M.
UNTERSUCHUNGEN DER HARNAKTIVITÄTEN DREIER LEITENZYME DES PROXIMALEN TUBULUS DER NIERE ZUR FRADE DER NEPHROTOXICITÄT VON CEPHACETRIL, CEPHALOTIN UND CEPHAZOLIN
Inaugural-Dissertation, Fachbereich Humanmedizin, Frankfurt (1978)

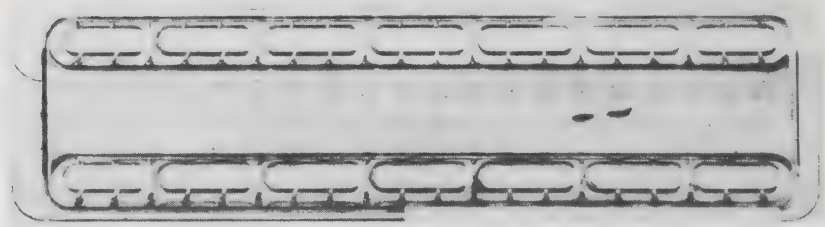
Anhang: Fotographische Darstellung der Agarmediumträger des immunologischen Nachweises der AAP in Harnkonzentraten. (siehe 7.2.2., 7.3.2., 7.4.2.)

CEFOBERAZON
Probanden Nr. 7,9



CEPHALORIDIN
Probanden Nr. 12,13

FOSFOMYCIN
Proband Nr. 1



FOSFOMYCIN
Proband Nr. 2

Lebenslauf

9. Febr. 1958	geboren in Frankfurt am Main als Sohn des Wirtschaftsprüfers Dr. Karl-Herbert Schneider-Gädicke und dessen Ehefrau, Dipl.-Kfm. Britta, geb. Gädicke
April 1967	Eintritt in das Leibniz-Gymnasium, Ffm-Höchst
Dez. 1975	vorzeitiges Abitur
SS 1976	Beginn des Medizinstudiums an der J.W. Goethe-Universität Frankfurt
März 1978	Ärztliche Vorprüfung
März 1979	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Nov. 1979	Beginn der Dissertation
Aug. 1981	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Okt. 1981- Jan. 1982	Praktisches Jahr, Innere Medizin, J.W. Goethe-Universität Frankfurt
Febr.- Mai 1982	Praktisches Jahr, Innere Medizin, Cornell Medical School, New York
Juli 1982- Febr.1983	Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Chirurgie, J.W. Goethe-Universität
April 1983	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Juli 1983- Sept.1984	wehrdienstleistender Stabsarzt

Frankfurt am Main, 15.11.1983

Ansbert Schneider-Gädicke

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Untersuchungen über die Wirkung von Cephaloridin, Cefoperazon und Fosfomycin auf den proximalen Tubulus der menschlichen Niere

im Zentrum für Innere Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. W. Mondorf, Abteilung Nephrologie (Abteilungs-Leiter Professor Dr. med. W. Schoeppe) mit Unterstützung durch Frau H. Müller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Dissertation vorgelegt.
Vorliegende Arbeit wurde oder wird in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht: Immun. Infekt., Infection.

Frankfurt am Main, 1982

Ansbert Schneider-Jädicke